

10/501135

PCT/IT 03/00007

MODULARIO
104 - 101



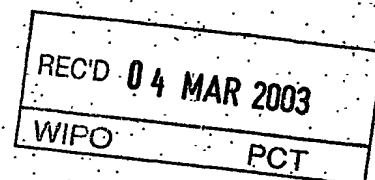
Mod. C.E. - 1-4-7

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industrial

N. RM2002 A 000016



Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali.

depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati

risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li

5 FEB. 2003

IL DIRIGENTE

Elena Marinelli
Sig.ra E. MARINELLI

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

marca
da
bollo

UFFICIO CENTRALE BREVETTI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE; DEPOSITO RISERVE ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE(I)

N.6.

1) Denominazione SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A. S.P.

Residenza ROMA codice 00885531004

2) Denominazione

Residenza codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.C.B.

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

via n. città cant. (prov.)

C. COMICIDIO ELETTIVO DESTINATARIO

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

via le Shakespeare n. 0047 città ROMA cap. 00144 (prov) RM

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) gruppo/sottogruppo

Derivati di acidi fenil(alchil)carbossilici e derivati fenilalchileterociclici dionici, loro uso come
medicamenti ad attività ipoglicemizzante e/o ipolipidemizzante.E. ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SSI: ☐ NO: ☒

SE ISTANZA DATA N° PROTOCOLLO

F. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1) L. GIANNESI Fabio (S) DELL'UOMO Natalina

2) TASSONI Emanuela (S) BRUNETTI Tiziana

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIoglimento RISERVE

Data N° Protocollo

1) NESSUNA

2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI; denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

NESSUNA

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. (1) 2 PROV n. pag. 88

Doc. (2) 0 PROV n. tav. 1

Doc. (3) 0 RIS

Doc. (4) 0 RIS

Doc. (5) 0 RIS

Doc. (6) 0 RIS

Doc. (7) 0

riassunto con disegno principale/descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

lettera d'incarico, procura e riferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale lire

915.000.== (novecentoquindicimila.==)

9) marche da bollo per attestato di brevetto di lire

COMPILATO IL 15/01/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Marco Spadaro

CONTINUA SI/NO SI

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

Camera di Commercio Industria Artigianato e Agricoltura di

ROMA

codice 58

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

RM 2002 A 000016

L'anno duemiladue

Il giorno quindici

del mese di Gennaio

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro
dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

RM 2002 A 000016

NIG

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[illegible]

14-00000

1. The following information is for your information only:

allegato
S/R

N° Protocollo

Marco Spadaro

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO 15/01/2002

NUMERO BREVETTO

RM 2002 A 000016

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

Residenza

Viale Shakespeare, 47 - 00144 ROMA

D. TITOLO

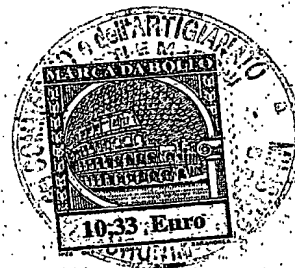
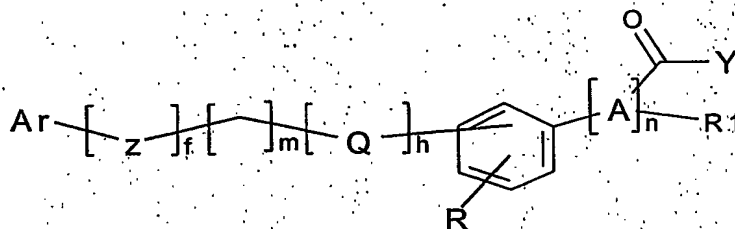
Derivati di acidi fenil(alchil)carbossilici e derivati fenilalchileterociclici dionici, loro uso come medicinali ad attività ipoglicemizzante e/o ipolipidemizzante

Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Sono descritti composti di formula (I)



dove i gruppi sono come definiti di seguito, il loro uso come medicinali, in particolare come ipoglicemizzanti e ipolipidemizzanti. Detti medicinali sono utili per la profilassi e trattamento del diabete, in particolare di tipo 2 e delle sue complicanze, Sindrome X, le varie forme di insulino-resistenza, iperlipidemie e presentano ridotti effetti collaterali, in particolare ridotta o assente epatotossicità.

M. DISEGNO

2
RM 2000 A 000016

La presente invenzione si riferisce a derivati di 1,6-di
fenil(alchil)carbossilici e a derivati fenilalchileterociclici dionici, al
loro uso come medicinali, in particolare ad attività
ipoglicemizzante e/o ipolipidemizzante.

5 **Sfondo dell'invenzione**

Il diabete è una malattia largamente diffusa nel mondo ed è
associata ad importanti complicanze cliniche, che includono il
danno macrovascolare (aterosclerosi) e microvascolare (retinopatia,
nefropatia e neuropatia). Tali complicanze sono inevitabili
10 conseguenze della malattia e costituiscono una grave minaccia alla
vita e al benessere dell'individuo. Il diabete è associato a una varietà
di anomalie come l'obesità, l'ipertensione e l'iperlipidemia. Sono
note diverse forme cliniche della malattia diabetica e le più comuni
sono il diabete di tipo 2 e quello di tipo 1. Il diabete di tipo 2 è
15 caratterizzato da una riduzione della sensibilità all'azione
dell'insulina (insulino-resistenza) e determina nell'organismo un
aumento dei livelli dell'insulina stessa nel tentativo di compensare
questo difetto ed il conseguente aumento dei livelli di glucosio. Ci
sono numerose conferme di implicazione dell'insulino-resistenza in
20 molte condizioni patologiche oltre che lo stesso diabete di tipo 2,
come dislipidemia, obesità, ipertensione arteriosa e certe
manifestazioni macrovascolari e microvascolari caratteristiche della

stessa malattia diabetica. L'associazione di insulino-resistenza con obesità, ipertensione e dislipidemia è nota come Sindrome X.

Per il trattamento del diabete di tipo 2 sono disponibili sul mercato farmaci di vecchia data come le biguanidi e le sulfoniluree.

5 Nel primo caso (la più nota è la metformina) non è ancora chiaro il meccanismo di azione e l'efficacia non sembra coprire in modo soddisfacente l'intervallo di tempo delle ore notturne. Le sulfoniluree promuovono la secrezione di insulina da parte delle β -cellule e hanno come possibile effetto collaterale episodi di ipoglicemia.

10 Di recente introduzione nel mercato sono i tiazolidindioni, composti antidiabetici insulino-sensibilizzanti come troglitazone (*J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 421-428), pioglitazone (*Arzneim. Forsch./Drug Res.*, **1990**, 40 (1), 37-42), e rosiglitazone (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 4, 1181-1184) che sono in grado di ridurre
15 l'iperglicemia, l'iperlipidemia diabetica ed i livelli di insulina. Questi composti sono ligandi sintetici ad alta affinità del PPAR γ (*J. Biol. Chem.*, **1995**, 270, 12953-12956).

I Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) sono dei recettori appartenenti alla superfamiglia dei recettori nucleari che
20 hanno la funzione di controllo dell'espressione di geni coinvolti nel metabolismo dei carboidrati e dei lipidi (*J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 527-550). Sono stati individuati diversi sottotipi di PPAR: PPAR γ , PPAR α e PPAR β (anche conosciuto come δ). L'isoforma gamma (PPAR γ) è implicata nella regolazione della differenziazione degli

adipociti e nell'omeostasi energetica, l'isoforma alfa (PPAR α) controlla invece l'ossidazione degli acidi grassi risultante in una modulazione dei livelli di acidi grassi liberi nel plasma. E' stata confermata, in studi di relazione struttura-attività mirati alla
5 individuazione di nuove molecole a potenziale azione antidiabetica, una corrispondenza tra l'attivazione del recettore PPAR γ e l'attività ipoglicemizzante (*J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 665-668; *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5020-5036; 5037-5054; 5055-5069). L'azione insulino-sensibilizzante sembrerebbe essere collegata, per questa prima serie
10 di composti, all'azione di reclutamento degli acidi grassi regolata dal recettore PPAR γ attivato, che porterebbe ad un miglioramento dell'insulino-resistenza dei tessuti migliorando la glicemia e abbassando i livelli di insulina (*Diabetes*, **1998**, 47, 507-514).

Gli effetti collaterali già evidenziati per il troglitazone e temuti
15 per altri composti di questa classe sono: grave epatossicità (che ha causato il ritiro del troglitazone dal commercio in USA), aumento di colesterolo, aumento di peso ed edema.

Negli ultimi anni sono emerse molecole a profilo misto, cioè ligandi del PPAR γ e del PPAR α (KRP 297, *Diabetes*, **1998**, 47, 1841-
20 1847; DRF 2725, *Diabetes*, **2001**, 50, suppl.2, A108; AZ 242, *Diabetes*, **2001**, 50, suppl. 2, A121-A122). Questi composti sono potenzialmente in grado di esercitare un buon controllo della malattia diabetica presentando un'azione ipoglicemizzante e ipolipemizzante con minori effetti collaterali tipici della prima serie di



composti della classe dei tiazolidindionici, ligandi esclusivi del recettore PPAR γ .

Non tutta la comunità scientifica è però d'accordo con quanto finora riportato. Infatti, studi recenti su composti di nuova generazione, derivati tiazolidindionici e non (MC555, *J. Biol. Chem.*, **1998**, Vol. 273 (49), 32679-32684; NC2100 *Diabetes*, **2000**, 49, 759-767, YM440, *Metabolism*, **2000**, 49, 411-417), in test di transattivazione genica, esperimenti *in vitro* di uptake del glucosio con tessuto muscolare ed esperimenti *in vivo* su animali transgenici con deficienze di espressione del recettore PPAR γ , hanno fatto ipotizzare la mancanza di una vera diretta relazione tra l'attivazione del recettore PPAR γ e l'attività ipoglicemizzante e ipolipidemica di questi composti (*Toxicology Letters*, **2001**, 120, 9-19). Questo può indicare che l'attività ipoglicemizzante di tali molecole non necessariamente deve essere legata all'attivazione del recettore PPAR γ e che questi composti potrebbero riuscire a modulare il metabolismo glucidico e lipidico attraverso l'interazione con altri target biochimici. A conferma di questo ci sono autori che hanno scelto di utilizzare screening *in vivo* su animali diabetici (topi db/db, topi ob/ob) e *in vitro-vivo* (cellule L6), (*J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4556-4566), per individuare possibili insulino-sensibilizzanti non necessariamente buoni ligandi del PPAR. Da questi esperimenti sono stati selezionati composti ancora in studio con un'interessante attività antidiabetica su modelli animali (DRF 2189, *J. Med. Chem.*,

1998, 41, 1619-1630; JTT-501, *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 1927-1933).

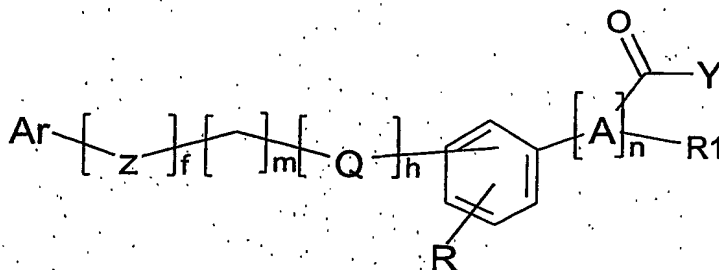
In conclusione, poiché i primi composti appartenenti alla classe dei tiazolidindioni hanno riportato notevoli effetti collaterali di epatotossicità ed altri, probabilmente collegati alla loro attività sul recettore PPAR γ , la comunità scientifica sembra ora orientata alla ricerca di nuovi composti con un meccanismo d'azione diverso che porti ad un effetto simile o superiore sull'insulino-sensibilità e l'omeostasi del glucosio senza effetti tossici (*J. Med. Chem.*, 2001, 44, 2601-2611).

Riassunto dell'invenzione

È stato ora trovato che composti aventi la formula (I) sotto riportata sono attivi come ipoglicemizzanti e ipolipidemizzanti e sono dotati di bassa tossicità, pertanto sono utili come medicinali, in particolare per il trattamento delle iperlipidemie e iperglicemie.

Applicazioni preferite sono profilassi e trattamento del diabete, in particolare di tipo 2 e delle sue complicanze, Sindrome X, le varie forme di insulino-resistenza, iperlipidemie.

Sono oggetto della presente invenzione composti di formula (I):



I

dove:

A è CH; alcanililidene da 2 a 4 atomi di carbonio, in particolare CH₂-CH; alchenililidene da 2 a 4 atomi di carbonio, in particolare CH=C;

Ar è C₆-C₁₀ arile o eteroarile, mono o biciclico, contenente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, C₁-C₄ alchile e alcossi, detti alchile e alcossi eventualmente sostituiti con almeno un alogeno; arilalchile o eteroarilalchile mono o biciclico, contenente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, dove il residuo alchile comprende da 1 a 3 atomi di carbonio, detto arilalchile o eteroarilalchile eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, C₁-C₄ alchile e alcossi, detti alchile e alcossi eventualmente sostituiti con almeno un alogeno;

f è il numero 0 o 1;

h è il numero 0 o 1;

m è un numero intero compreso tra 0 e 3;

n è il numero 0 o 1 e nel caso in cui n è 0, R₁ è assente, e COY è direttamente legato al benzene);

Q e Z, che possono essere uguali o diversi, sono scelti tra: NH, O, S, NHC(O)O, NHC(O)NH, NHC(O)S, OC(O)NH, S(CO)NH, C(O)NH, NHC(O);

R è scelto tra R₂, OR₂;

R₁ è scelto tra H, COW, SO₃⁻, OR₃, =O, CN, NH₂, NHCO(C₆-C₁₀)Ar, dove Ar è eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, C₁-C₄ alchile e alcossi, detti alchile e alcossi eventualmente sostituiti con almeno un alogeno;

R₂ è scelto tra H, C₁-C₄ alchile lineare o ramificato, eventualmente sostituito con almeno un alogeno;

R₃ è scelto tra H, C₁-C₄ alchile lineare o ramificato, eventualmente sostituito con almeno un alogeno, (C₆-C₁₀)ArCH₂, dove Ar è eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, C₁-C₄ alchile e alcossi, detti alchile e alcossi eventualmente sostituiti con almeno un alogeno;

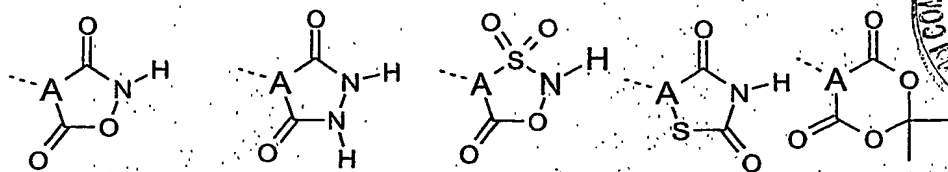
W è scelto tra OH, OR₄, NH₂;

R₄ è C₁-C₄ alchile lineare o ramificato;

Y è scelto tra OH, OR₅, NH₂;

R₅ è C₁-C₄ alchile lineare o ramificato

oppure A, COY e R₁ formano insieme un ciclo del tipo:



i loro sali farmacologicamente accettabili, le miscele racemiche, i singoli enantiomeri, stereoisomeri o isomeri geometrici e tautomeri.

Un ulteriore oggetto della presente invenzione è l'uso di detti composti come medicinali, per il trattamento delle iperlipidemie e iperglicemie, in particolare per il trattamento del diabete di tipo 2 e le sue complicanze, nonché composizioni farmaceutiche che comprendono detti composti come principi attivi.

Questi e altri oggetti saranno ora descritti in dettaglio anche per mezzo di esempi.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Nei composti di formula (I), per alcanilidene da 2 a 4 atomi di carbonio si intendono i gruppi $-(CR_6R_7)_p-CR_8<$, dove R_6 , R_7 e R_8 sono idrogeno, metile o etile, p è un numero intero da 1 a 3. Per alchenilidene da 2 a 4 atomi di carbonio si intendono i gruppi $-CR_9R_{10}=C<$, $-CR_9R_{10}-CR_{11}=C<$, $-CR_9=CR_{10}-CR_{11}<$, $-CH_2-CH_2-CH=C<$, $-CH=CH-CH_2-CH<$, $-CH=CH-CH=C<$, $-CH_2-CH=CH-CH<$, $-CH=C=CH-CH<$, $-CH_2-CH=C=C<$, dove R_9 , R_{10} e R_{11} sono idrogeno, metile o etile. In tutti i casi il simbolo $<$ identifica il legame di A con COY e R_1 .

Nei composti di formula (I), un primo gruppo di composti preferiti è rappresentato dai composti nei quali Ar è un eteroarile, preferibilmente contenente azoto come eteroatomo, ad esempio indolo, piridina, legati al resto della molecola attraverso tutte le posizioni consentite; tra questi, sono particolarmente preferiti i gruppi 1-indolile e 1-piridile. Nell'ambito di questo primo gruppo, preferibilmente f è 0, m è 1 o 2, Q è ossigeno, R è idrogeno.

Un secondo gruppo di composti preferiti è rappresentato dai composti nei quali Ar è un arile, eventualmente sostituito con uno o più atomi di alogeno, alchile, alcossi o aloalchile inferiore, preferibilmente metile, metossi o trifluorometile, nitro, mono- o dialchilammina. Nell'ambito di questo secondo gruppo, preferibilmente f è 0, m è 0, 1 o 2, Q è ossigeno o HNC(O)O, R è idrogeno.

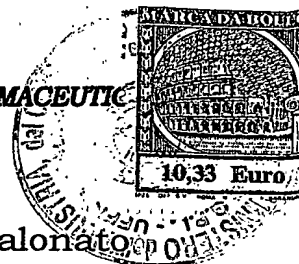
Sono particolarmente preferiti i composti dove R₁ è COW.

Sono ancor più preferiti i seguenti composti:

- i. Dietil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilidenemalonato
- ii. Dietil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonato
- iii. Dimetil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilidenemalonato
- iv. Dimetil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonato
- v. Acido 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonico
- vi. Metil (2S)-ammino-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato
- vii. Metil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzoato

- viii. Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]propanoato
- ix. Metil 2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato
- x. Metil 2-sulfo-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato sale
sodico
- 5 xi. Metil (S)-2-benzoilammino-2-[4-[2-(1-
indolil)etossi]fenil]acetato
- xii. Metil 2-idrossi-3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]propanoato
- xiii. Dimetil 4-[2-[4-
(dimetilammino)fenil]etossi]benzilmalonato
- 10 xiv. Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]-2-cianopropanoato
- xv. Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]-2-cianopropanoato
- xvi. Dimetil 4-[2-(3-indolil)etossi]benzilidenemalonato
- xvii. Dimetil 4-[2-(1-naftil)etossi]benzilmalonato
- xviii. Dimetil 4-[2-(2-piridil)etossi]benzilmalonato
- 15 xix. Dimetil 4-[2-(4-clorofenil)etossi]benzilmalonato
- xx. 5-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenilmetilene]tiazolidin-2,4-
dione
- xxi. 5-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenilmetil]tiazolidin-2,4-dione
- xxii. Dimetil 3-[2-(4-clorofenil)etossi]benzilmalonato
- 20 xxiii. Dimetil 3-[2-(fenil)etossi]benzilmalonato

- xxiv. Dimetil 3-[N-(4-trifluorometilbenzil)carbamoil]-4-
metossibenzilmalonato
- xxv. Dimetil 4-metossi-3-[2-(4-clorofenil)etossi]benzilmalonato
- xxvi. Dimetil 3-(2-feniletossi)-4-metossi benzilmalonato
- 5 xxvii. Dimetil 4-[2-(4-metossifenil)etossi]benzilmalonato)
- xxviii. Dimetil 4-[3-(4-metossifenil)propilossi]benzilmalonato
- xxix. Dimetil 4-[2-(2-naftil)etossi]benzilmalonato
- xxx. (2S)-2-benzoilammio-3-[4-[(4-
metossibenzil)carbamoil]ossifenil] propanoato di etile
- 10 xxxi. Dimetil 4-[[[(4-
metossibenzil)carbamoil]ossi]benzilmalonato
- xxxii. Dimetil 4-[[[(4-trifluorotolil)carbamoil]ossi]benzilmalonato
- xxxiii. Dimetil 4-[[[(2,4-
diclorofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato
- 15 xxxiv. Dimetil 4-[[[(4-clorofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato
- xxxv. Dimetil 4-[2-(piridinio)etossi]benzilmalonato
metansolfonato
- xxxvi. Dimetil 4-[[[(4-nitrofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato
- xxxvii. Dimetil 3-[[[(4-
metossibenzil)carbamoil]ossi]benzilmalonato
- 20 xxxviii. Dimetil 3-[[[(4-butilfenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato

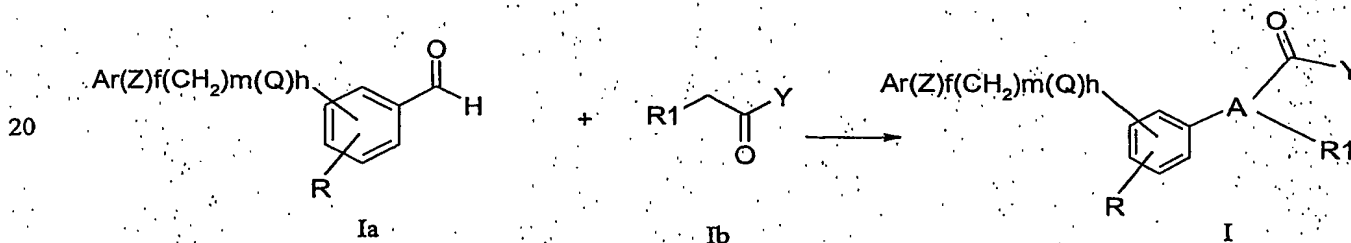


- xxxix. Dimetil 4-[[[(4-butilfenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato
- xl. Dimetil 3-[[[(4-clorofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato
- xli. (Z)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propenoato di etile
- 5 xlii. (E)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propenoato di etile
- xliii. (R,S)-2-etossi-3-[4-[2-(fenil)etossi]fenil]propanoato di etile
- xliv. (R,S)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propanoato di metile
- 10 xlv. Dimetil 4-[2-(2,3-dimetil-1-indolil)etossi]benzilmalonato

I composti di formula I sono preparati utilizzando le reazioni descritte nei metodi A-H.

Nel caso di composti di formula (I) nei quali A è alchenilidene, $R_1 = \text{COW}$, CN e $Y = \text{OH}$, OR_5 , NH_2 , oppure R_1 insieme a COY e ad A forma un ciclo come riportato nella formula (I) di cui sopra, si può utilizzare il seguente metodo A, esemplificato per $A = -\text{CH}=\text{C}<$.

Metodo A:

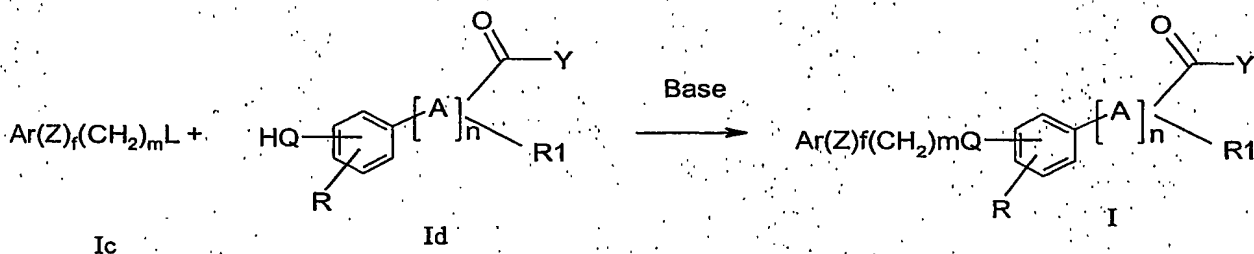


Il significato dei vari simboli, dove non altrimenti specificato, è da intendere coincidente con quello riportato nella formula generale

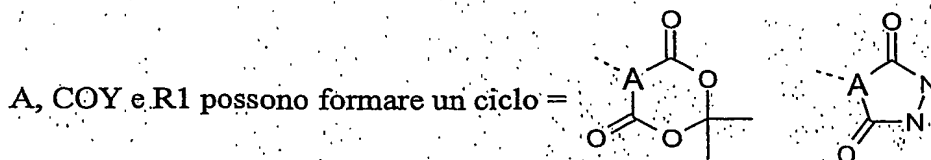
I composti di formula generale I possono essere sintetizzati secondo lo schema sopra descritto a partire dai composti di formula generale Ia e di formula Ib in solventi aprotici come toluene, a
5 riflusso con Dean-Stark, per un tempo che può andare da 5 a 24 ore, preferibilmente 18 ore, in presenza come catalizzatore di un sale di una base organica con un acido organico, come acetato di piperidina, normalmente utilizzato nelle reazioni di Knoevenagel,
10 oppure in solventi dipolari aprotici come DMF (*Synthetic Communications*, **2000**, 30 (4), 713-726) eventualmente in presenza di una base organica come piperidina, in un intervallo di temperatura tra 20 e 100°C, preferibilmente 80°C per tempi di reazione compresi tra 1 ora e 3 giorni, preferibilmente 2 giorni.

15 Nel caso di composti di formula (I) nei quali Q è scelto tra NH, O, S, NHC(O)S, NHC(O)O, si può utilizzare il seguente metodo B.

Metodo B:



dove L è un gruppo uscente, quale MsO, TsO, Br, Cl, I

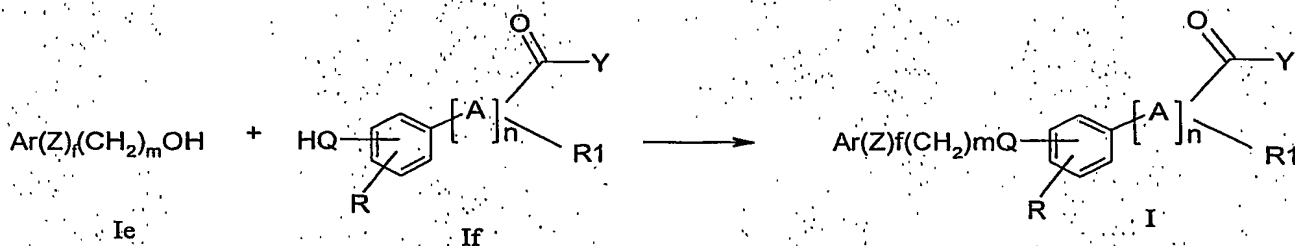


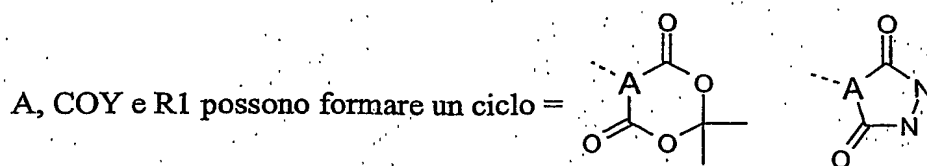
Il significato dei vari gruppi, dove non altrimenti specificato, è da intendere coincidente con quello riportato nella formula (I) sopra citata.

I composti di formula generale I possono essere sintetizzati secondo lo schema sopra descritto a partire da composti di formula generale Ic, Id, dove L è un gruppo uscente come ad esempio alogeno, p-toluensolfonato e metansolfonato. La reazione viene effettuata in solventi aprotici come DMF, DMSO e THF, in presenza di una base come K_2CO_3 o KOH, o idruri di metalli alcalini come NaH eventualmente in atmosfera inerte che può essere mantenuta usando gas come N_2 e Ar. La temperatura di reazione può essere compresa tra 0-120°C, preferibilmente 30-100°C, i tempi di reazione possono andare da 1 a 48 ore, preferibilmente da 6 a 18 ore.

Nel caso di composti di formula (I) nei quali Q è scelto tra O, S si può utilizzare il seguente metodo C.

Metodo C:



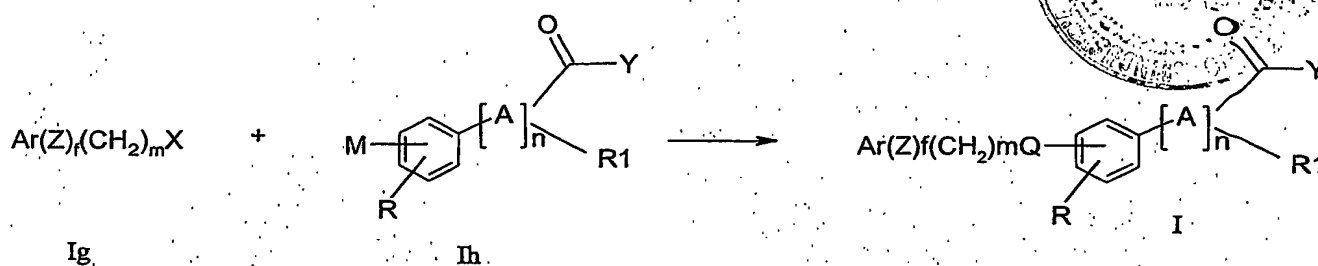


Il significato dei vari gruppi, dove non altrimenti specificato, è da intendere coincidente con quello riportato nella formula (I) sopra citata.

5 I composti di formula generale I possono essere sintetizzati secondo lo schema sopra descritto a partire da composti di formula generale Ie, If, usando come agenti condensanti triarilfosfine/dialchilazadicarbossil esteri come PPH_3/DEAD e composti simili che possono essere usati in rapporto rispetto ai
10 substrati da 1 a 2 equivalenti, preferibilmente 1,3-1,5 equivalenti. La reazione può essere condotta in solventi aprotici come THF, DME, CHCl_3 e simili, eventualmente in atmosfera inerte che può essere mantenuta usando gas come N_2 e Ar. La temperatura di reazione può essere compresa tra 0 e 60°C , preferibilmente tra 20 e 40°C , il
15 tempo di reazione può essere compreso tra 3 ore e 6 giorni, preferibilmente tra 18 ore e 3 giorni.

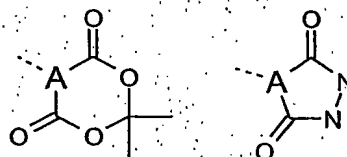
Nel caso di composti di formula (I) nei quali Q è scelto tra NHC(O)O , NHC(O)NH , NHC(O)S , OC(O)NH , SC(O)NH , si può utilizzare il seguente metodo D.

17



Il significato dei vari gruppi, dove non altrimenti specificato, è da intendere coincidente con quello riportato nella formula (I) sopra citata, e X è -NCO quando M è scelto tra OH, NH₂, SH, o X è OH, SH, NH₂ quando M è NCO.

A, COY e R1 possono formare un ciclo =

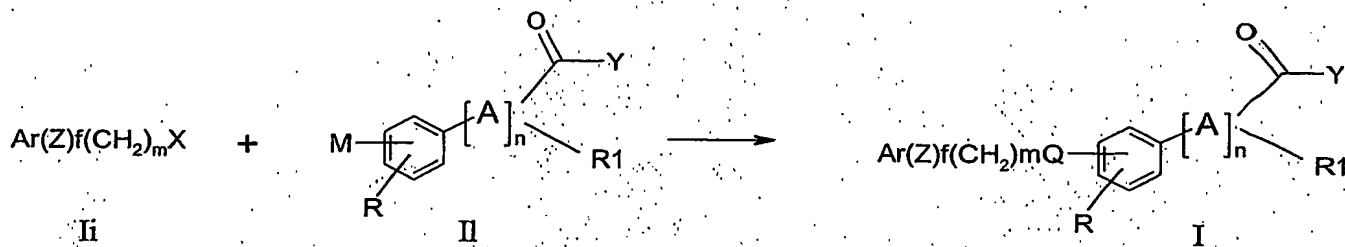


5

I composti di formula generale I possono essere sintetizzati secondo lo schema sopra riportato a partire da composti di formula generale Ig, Ih, nel caso in cui M o X è un gruppo NCO, in solventi aprotici come CH₃CN, THF, CHCl₃ e simili, eventualmente in presenza come catalizzatore di una base organica come trietilammina, eventualmente in atmosfera inerte mantenuta con gas come N₂ e Ar. La temperatura di reazione può essere compresa tra 0 e 40°C, preferibilmente 25°C, il tempo di reazione può essere compreso tra 1 e 48 ore, preferibilmente 18 ore.

Nel caso di composti di formula (I) nei quali Q è scelto tra NHC(O), C(O)NH, si può utilizzare il seguente metodo E.

Metodo E:

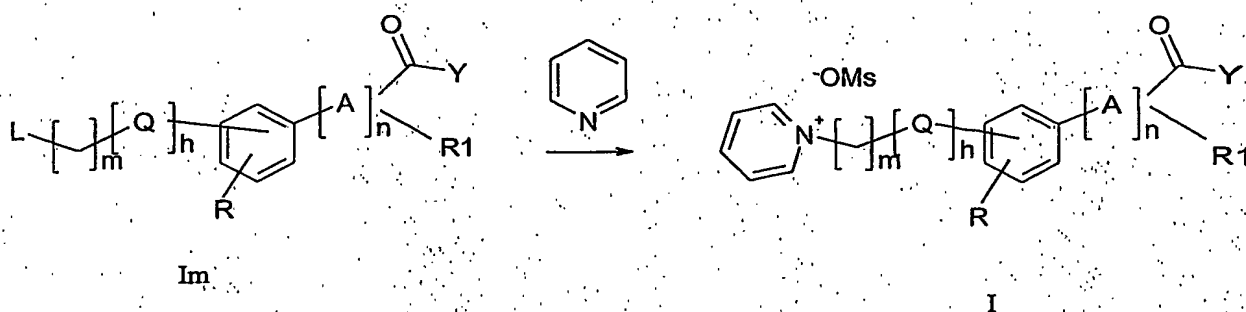


Il significato dei vari gruppi, dove non altrimenti specificato, è da intendere coincidente con quello riportato nella formula (I) sopra citata e X è COOH quando M è NH₂, X è NH₂ quando M è COOH.

I composti di formula generale I possono essere sintetizzati secondo lo schema riportato sopra a partire da composti di formula generale II, II quando X o M è un gruppo COOH, utilizzando agenti condensanti come dietilfosforocianidato, EEDQ, DCC o CDI e simili, in rapporto rispetto ai substrati di 1-3 equivalenti, preferibilmente 1-1.5 equivalenti, effettuando la reazione in solventi organici come DMF, CH₃CN, CHCl₃, THF e simili, a temperatura compresa tra 20 e 80°C, preferibilmente 25°C, per tempi di reazione compresi fra 18 ore e 3 giorni, preferibilmente 24 ore. La sintesi si può condurre anche derivatizzando l'acido come alogenuro acido, e successivamente effettuando la condensazione in presenza di un accettore di protoni come trietilammina, in condizioni analoghe a quelle sopra descritte.

Nel caso di composti di formula (I) nei quali Ar è un eterociclo aromatico, si può utilizzare il seguente metodo F, esemplificato per il gruppo piridinio.

Metodo F

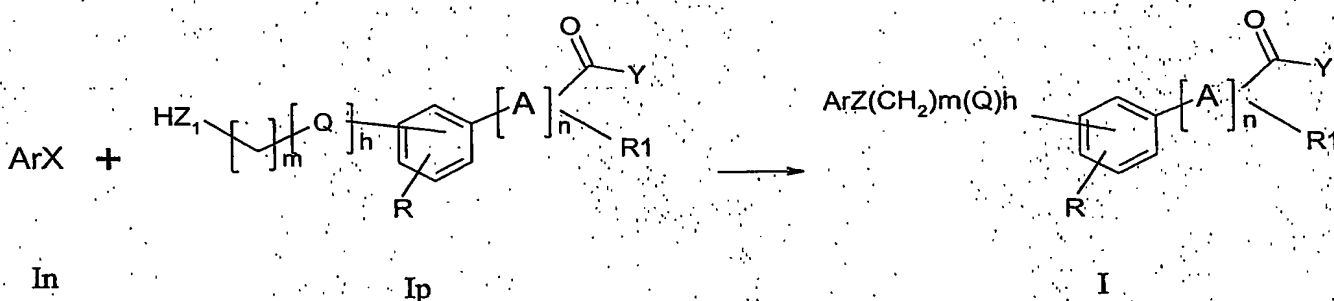


Il significato dei vari gruppi, dove non altrimenti specificato, è da intendere coincidente con quello riportato nella formula (I) sopra citata e L è un gruppo uscente, quale MsO, TsO, Br, Cl, I; m è un numero intero tra 1 e 3.

10 I composti di formula generale I possono essere sintetizzati a partire da composti di formula generale Im secondo lo schema sopra descritto, dove L è un gruppo uscente come ad esempio alogeno, p-toluensolfonato e metansolfonato. La reazione viene condotta utilizzando le stesse condizioni descritte nel metodo B.

15 Nel caso di composti di formula (I) nei quali Z assume i significati descritti nella formula generale escluso NH, si può utilizzare il seguente metodo G.

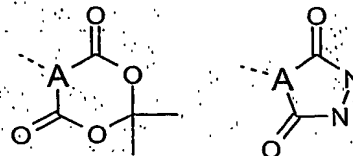
Metodo G:



Il significato dei vari gruppi, dove non altrimenti specificato, è da intendere coincidente con quello riportato nella formula (I) sopra citata e X è scelto tra NCO, COOH, OC(O)Cl, SC(O)Cl quando Z₁ è scelto tra O, S, NH, oppure X è scelto tra OH, SH quando Z₁ è O, oppure X è NH₂ quando Z₁ è COOH.

I composti di formula generale I possono essere sintetizzati a partire dai composti di formula generale In, Ip secondo lo schema sopra descritto. Quando X o Z₁ è un gruppo COOH, e X o Z₁ è un gruppo O o N, utilizzando le condizioni di reazione riportate nel metodo E. Quando X è un gruppo NCO e Z₁ è un gruppo O, N o S utilizzando le condizioni riportate nel metodo D*. Quando X è un gruppo OH o SH e Z₁ è un gruppo O la reazione viene effettuata come descritto nel metodo C*. Quando X è un gruppo OC(O)Cl o SC(O)Cl e Z₁ è un gruppo N la reazione viene effettuata in solventi organici come CHCl₃, THF e simili, usando una base come trietilammina come accettore di protoni, ad una temperatura compresa tra 0 e 60°C, preferibilmente 25°C, per tempi compresi tra 2 e 24 ore, preferibilmente 18 ore.

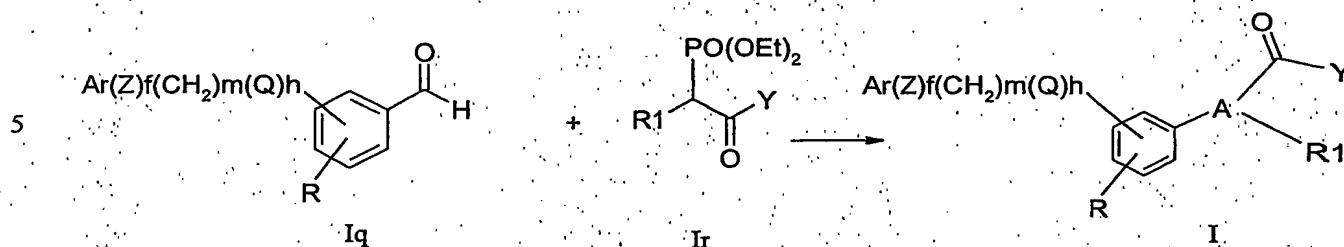
* In questi casi A, COY e R1 possono formare un ciclo =





Nel caso di composti di formula (I) nei quali $R_1 = OR_3$ e $A = CH=C$, si può utilizzare il seguente metodo H.

Metodo H:



Il significato dei vari simboli, dove non altrimenti specificato, è da intendere coincidente con quello riportato nella formula generale

10 I composti di formula generale I possono essere sintetizzati secondo lo schema sopra descritto a partire dai composti di formula generale Iq e di formula Ir (questi ultimi ottenuti come descritto in *Tetrahedron*, **1992**, 48 (19), 3991-4004), in solventi aprotici come THF, in presenza di una base inorganica come idruri di metalli
15 alcalini, preferibilmente NaH, in un intervallo di temperatura tra 20 e 100°C, preferibilmente temperatura ambiente, per tempi di reazione compresi tra 1 ora e 48 ore, preferibilmente 20 ore.

Nel caso di composti di formula (I) nei quali A è alcanilidene, questi possono essere preparati dai corrispondenti composti di
20 formula (I) dove A è alchenilidene.

I composti di formula generale I saturi possono essere ottenuti per riduzione dei composti insaturi attraverso idrogenazione catalitica in presenza di H_2 , ad una pressione compresa tra quella atmosferica e 60 psi, preferibilmente 50 psi, e con catalizzatori come

metalli supportati su C, come Pd/C, nelle percentuali che vanno dall'1 al 20%, preferibilmente 10%. La quantità del catalizzatore usato può rientrare in un intervallo di 1-100% p/p, solitamente 10% p/p, in solventi protici e non come MeOH, diossano e THF, preferibilmente MeOH, per tempi di reazione compresi fra 18 ore e 3 giorni, preferibilmente 24 ore. La riduzione può essere condotta anche mediante idruri come NaBH₄ in solventi organici come MeOH per tempi di reazione compresi fra 1 e 24 ore, preferibilmente 2 ore, con una temperatura di reazione compresa tra 0-80°C, preferibilmente 25°C. Un ulteriore metodo di riduzione prevede l'uso di metalli alcalini come Mg in solventi protici come MeOH, EtOH e simili ad una temperatura compresa tra 20 e 40°C preferibilmente 25°C, per tempi di reazione compresi tra 2 ore e 24 ore, preferibilmente 6 ore.

Dove non altrimenti indicato, i composti di partenza sono reperibili in commercio oppure possono essere preparati secondo metodi convenzionali, seguendo le linee date negli esempi.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

Esempio 1Preparazione di Dietil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilidenemalonato
(ST1445)Preparazione dell'intermedio 1-(2-idrossietil)indolo

5 L'intermedio, riportato in *J. Med. Chem.*, **1998**, 41/10, 1619-1639, venne preparato secondo la metodica ivi descritta ad eccezione della durata del tempo di reazione (30 ore anziché 30 minuti), a partire da indolo (5,00 g, 42,7 mmoli), KOH (3,60 g, 64,1 mmoli) e da 2-bromoetanolo (6,40 g, 51,3 mmoli) in 50 mL di DMSO anidro, a T = 25-30°C, per dare 5,00 g di prodotto oleoso (resa 73%).

Preparazione dell'intermedio 1-(2-metansolfonilossietil)indolo

A una soluzione di 1-(2-idrossietil)indolo (1,00 g, 6,20 mmoli), in 25 mL di diclorometano anidro, venne aggiunta piridina anidra (736 mg, 9,30 mmoli) e goccia a goccia metansolfonilcloruro (1,06 g, 9,30 mmoli). La reazione venne lasciata a T = 50 °C per 2 ore sotto
15 agitazione. Dopo questo tempo la miscela venne evaporata sotto vuoto e il residuo sciolto in acetato di etile (50 mL) e lavato con H₂O (50 mL). La soluzione organica separata da quella acquosa venne lavata con una soluzione di HCl 0,1N (2x50 mL) e con H₂O (2x50
20 mL). La soluzione organica venne seccata su Na₂SO₄ anidro ed evaporata, il residuo venne triturato con 100 mL di esano per dare dopo filtrazione 1,10 g di prodotto solido (resa 74 %); Pf = decompone a 75 °C; TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, R_f = 0,61; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (m,

2H), 7,18 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 4,50 (m, 4H), 2,60 (s, 3H); A.E. conforme per $C_{11}H_{13}NO_3S$.

Preparazione dell'intermedio 4-[2-(1-indolil)etossi]benzaldeide

L'intermedio, riportato in *J. Med. Chem.* **1998**, 41(10), 1619-

5 1639 venne preparato con una procedura di sintesi differente, a partire dall'intermedio 1-(2-metansolfonilossietil)indolo (1,40 g, 5,85 mmoli) e da 4-idrossibenzaldeide (880 mg 6,86 mmoli) con NaH (190 mg, 7,87 mmoli) in 30 mL di DMF anidra. La miscela di reazione venne lasciata sotto continua agitazione alla temperatura di 80 °C
10 per 18 ore. Al termine di questo tempo alla miscela venne aggiunta H_2O (150 mL) e il prodotto venne estratto con acetato di etile (3x150 mL). Gli estratti organici raccolti vennero seccati su Na_2SO_4 anidro e il solvente evaporato sotto vuoto per ottenere 1,50 g di prodotto (resa 96 %).

15 Preparazione di Dietil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilidenemalonato (ST1445)

Metodo A

Ad una soluzione di 4-[2-(1-indolil)etossi]benzaldeide (1,40 g, 5,28 mmoli) e dietilmalonato (845 mg, 5,28 mmoli) in 15 mL di
20 toluene anidro vennero aggiunti AcOH (47,2 mg, 0,79 mmoli) e piperidina (66,9 mg, 0,79 mmoli). La miscela di reazione venne lasciata a riflusso con Dean-Stark per 7 ore. Dopo questo tempo la miscela venne portata a secco ed il grezzo di reazione purificato per cromatografia su gel di silice usando come eluente AcOEt:esano 3:7



per dare 1,50 g di prodotto oleoso (resa 70 %); TLC: gel di silice,
eluente AcOEt:Esano 3:7, $R_f = 0,66$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ
7,60 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,15 (t, 1H),
6,80 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,45 (t, 2H), 4,25 (m, 6H), 1,25 (m, 6H);
5 HPLC: colonna Inertisil ODS-3 ($5\mu\text{m}$, 250 x 4,6 mm), fase mobile
 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (70:30 v/v), pH = tal quale, $T = 30^\circ\text{C}$, flusso = 0,75
mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 19,47 min;
A.E. conforme per $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_5$.

Esempio 2

10 Preparazione di Dietil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonato (ST1446)

L'ST1445, ottenuto come descritto nell'esempio 1, (0,90 g, 2,20
mmoli) venne sciolto in 30 mL di diossano e sottoposto a
idrogenazione catalitica (60 psi) con Pd/C al 10% (90 mg) per 48 ore
15 a temperatura ambiente. Dopo questo tempo la sospensione venne
filtrata su celite e il filtrato evaporato sotto vuoto. Il prodotto grezzo
venne purificato per cromatografia flash su gel di silice, usando
come eluente AcOEt:esano 2:8, per dare 380 mg di prodotto oleoso
(resa 42 %); TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, $R_f = 0,60$;
20 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,60 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (m, 2H),
7,00 (m, 3H), 6,70 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,20 (t, 2H),
4,05 (m, 4H) 3,45 (t, 1H) 3,05 (d, 2H), 1,15 (t, 6H); HPLC: colonna
Inertisil ODS-3 ($5\mu\text{m}$, 250 x 4,6 mm), fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (70:30

v/v), pH = tal quale, T = 30 °C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 19,16 min; A.E. conforme per C₂₄H₂₇NO₅.

Esempio 3

5 Preparazione di Dimetil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilidenemalonato (ST1443)

Metodo B

Ad una sospensione di NaH (360 mg, 15,0 mmoli) in DMF anidra (70 mL) venne aggiunta sotto corrente di N₂ una soluzione di
10 4-idrossibenzilidenemalonato dimetilico (3,00 g, 12,5 mmoli) in 15 mL di DMF anidra. Dopo l'impidizzazione della miscela di reazione (30 minuti) venne aggiunta una soluzione di 1-(2-metansolfonilossietil)indolo, preparato come descritto nell'esempio 1, (2,90 g, 12,5 mmoli), in 15 mL di DMF anidra, e la miscela di
15 reazione venne lasciata per 18 ore a 70 °C in corrente di N₂, sotto agitazione. Dopo questo tempo alla reazione venne aggiunta H₂O (300 mL) e il prodotto venne estratto con acetato di etile (3x100 mL). La soluzione organica venne lavata con H₂O e con una soluzione satura di NaCl, seccata su Na₂SO₄ anidro ed evaporata sotto vuoto a
20 secchezza. Il grezzo di reazione venne purificato per cromatografia flash su gel di silice usando come eluente AcOEt:esano 2:8 per dare 3,10 g di prodotto solido (resa 65%). Pf = 68-70 °C; TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, R_f = 0,61; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ

7,65 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 6,82 (d, 2H),
6,50 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,80 (d, 6H); HPLC: colonna
symmetry C18 (5 μ m)-(150 x 3,9 mm), fase mobile CH₃CN:KH₂PO₄ 50
mM (60:40 v/v), pH = 3, T = 30°C, flusso = 0,5 mL/min, rivelatore
5 UV 205 nm, tempo di ritenzione = 12,75 min; A.E. conforme per
C₂₂H₂₁NO₅.

Esempio 4

Preparazione di Dimetil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonato (ST1444)

10 L'ST1443, preparato come descritto nell'esempio 3, (1,50 g,
3,90 mmoli), venne sciolto in 45 mL di diossano e sottoposto a
idrogenazione catalitica (60 psi) con Pd/C al 10% (750 mg) per 24
ore a temperatura ambiente. La sospensione venne filtrata su celite e
il filtrato evaporato sotto vuoto per dare un residuo oleoso che venne
15 purificato per cromatografia su gel di silice, usando come eluente
AcOEt:esano 2:8, per dare 0,90 g di prodotto oleoso (resa 60%); TLC:
gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, R_f = 0,63; ¹H NMR (CDCl₃,
300 MHz) δ 7,62 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (2d, 3H),
6,80 (d, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,60
20 (t, 1H), 3,15 (d, 2H); HPLC: colonna symmetry C18 (5 μ m)-(150 x 3,9
mm), fase mobile CH₃CN:KH₂PO₄ 50 mM (60:40 v/v), pH = 3, T = 30
°C, flusso = 0,5 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione
= 13,15 min; A.E. conforme per C₂₂H₂₃NO₅.

Esempio 5Preparazione dell'Acido 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonico
(ST1467)

Ad una soluzione dell'ST1444, preparato come descritto
5 nell'esempio 3, (0,95 g, 2,50 mmoli), in metanolo (10 mL) e THF (5
mL), venne aggiunta NaOH 2N (3 mL) e la reazione venne lasciata
sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. Dopo questo
tempo la reazione venne evaporata sotto vuoto, al residuo venne
aggiunta acqua (10 mL) e la soluzione venne estratta con AcOEt
10 (2x10 mL). La fase acquosa venne acidificata con HCl 1 N fino a pH =
4 ed il prodotto estratto con AcOEt (2x10 mL). Gli estratti organici
vennero seccati su Na₂SO₄ anidro ed evaporati sotto vuoto. Il residuo
venne ridisciolti in AcOEt e precipitato con esano, per dare 250 mg
di prodotto (resa 28 %); Pf = 112-114 °C TLC: gel di silice, eluente
15 AcOEt:Esano 3:7, R_f = 0,28; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (d,
1H), 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,80 (d,
2H), 6,45 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,60 (t, 1H), 3,05 (d, 2H);
HPLC: colonna symmetry C18 (5µm)-(150 x 3,9 mm), fase mobile
CH₃CN:KH₂PO₄ 50 mM (55:45 v/v), pH = 4, T = 30 °C, flusso = 0,5
20 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 4,40 min; A.E.
conforme per C₂₀H₁₉NO₅, KF = 0,8 %H₂O.

**Esempio 6**

Preparazione di Metil (2S)-ammino-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato (ST1539)

Preparazione dell'intermedio 4-idrossi-(2S)- α -fenilglicina cloridrata metil estere

Ad una soluzione di 4-idrossi-(2S)- α -fenilglicina (5,00 g, 29,0 mmoli) in MeOH (50 mL) venne aggiunto SOCl₂ (7,20 g, 59,0 mmoli). La reazione venne lasciata a temperatura ambiente per 24 ore sotto agitazione. Il solvente venne evaporato sotto vuoto ed il residuo triturato con etere dietilico per dare 6,50 g di prodotto come solido bianco (resa 100 %); TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 5:5, R_f = 0,21; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

Preparazione di Metil (2S)-ammino-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato (ST1539)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 3 (*metodo B*) a partire da 4-idrossi (2S)- α -fenilglicina cloridrata metil estere (1,10 g, 5,00 mmoli) e da 1-(2-metansolfonilossietil)indolo, preparato come descritto nell'esempio 1, (1,20 g, 5,00 moli) in DMF anidro (50 mL), ad eccezione della quantità di NaH (280 mg, 12,0 mmoli), del tempo di reazione (6 ore anziché 18 ore) e dell'eluente usato nella purificazione per cromatografia (AcOEt anziché AcOEt:esano 2:8), per dare 500 mg di prodotto oleoso (resa 31 %); $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ (c = 0,1 in MeOH); TLC: gel di silice, eluente AcOEt:MeOH

9:1, $R_f = 0,51$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,62 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,10 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,50 (s+t, 3H), 4,30 (t, 2H), 3,70 (s, 3H); HPLC: colonna symmetry C18 (5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$ 50 mM (60:40 v/v), pH = 4,2, T = 30°C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 6,52 min; A.E. conforme per $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$.

Esempio 7

Preparazione di Metil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzoato (ST1671)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 3 (metodo B) da 1-(2-metansolfonilossietil)indolo, preparato come descritto nell'esempio 1, (0,95 g, 3,90 mmoli), 4-idrossibenzoato di metile (600 mg, 3,90 mmoli) e NaH (114 mg, 4,70 mmoli), in DMF anidra (10 mL), ad eccezione del tempo di reazione (24 ore anziché 18 ore) e dell'eluente usato nella purificazione per cromatografia (AcOEt:esano 1:9 anziché 2:8). Il prodotto ottenuto ancora impuro venne purificato per cromatografia su resina Amberlyst A21 usando come eluente AcOEt, per dare 540 mg di prodotto come solido bianco (resa 47 %); Pf = 70-73 °C, TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, $R_f = 0,48$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,00 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,90 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (s, 3H); HPLC: colonna symmetry (5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$ 50 mM (60:40 v/v), pH = tal quale, T = 30°C, flusso = 0,75 mL/min,

rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 24,66 min; A.E. conforme per $C_{18}H_{17}NO_3$.

Esempio 8

Preparazione di Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]propanoato

5 (ST1626)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 3 (metodo B) da 1-(2-metansolfonilossietil)indolo, preparato come descritto nell'esempio 1, (1,10 g, 4,50 mmoli), 4-idrossifenilpropanoato di metile (820 mg, 4,55 mmoli) e NaH (142 mg, 5,90 mmoli), ad eccezione del solvente (acetonitrile anidro (1,5 mL) anziché DMF anidro) e dell'eluente usato nella purificazione per cromatografia (AcOEt:esano 1:9 anziché 2:8). Il residuo ottenuto venne triturato ulteriormente con esano per eliminare tracce di solvente, per dare 270 mg di prodotto come solido bianco (resa 19 %); Pf = 85 °C, TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, Rf = 0,49; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,62 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,90 (t, 2H), 2,60 (t, 2H); HPLC: colonna symmetry (5 μ m)- (250 x 4,6 mm), fase mobile $CH_3CN:H_2O$ (60:40 v/v), pH = tal quale, 10 T = 30 °C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 22,33 min; A.E. conforme per $C_{20}H_{21}NO_3$.

Esempio 9

Preparazione di Metil 2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato (ST1627)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 3
5 (*metodo B*) da 1-(2-metansolfonilossietil)indolo, preparato come
descritto nell'esempio 1, (860 mg, 3,60 mmoli), 4-idrossifenilacetato
di metile (600 mg, 3,60 mmoli) e NaH (112 mg, 4,70 mmoli), ad
eccezione del solvente (acetonitrile anidro (1,5 mL) anziché DMF
anidra) e dell'eluente usato nella purificazione per cromatografia
10 (AcOEt:esano 1:9 anziché 2:8) per dare 243 mg di prodotto come
solido bianco (resa 22 %); Pf = 50-52 °C, TLC: gel di silice, eluente
AcOEt:Esano 3:7, Rf = 0,46; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (d,
1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,80 (d, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,58 (t,
2H), 4,30 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 2H); HPLC: colonna symmetry
15 (5 µm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile CH₃CN:H₂O (60:40 v/v), pH = tal
quale, T = 30 °C, flusso = 0,75 mL/min., rivelatore UV 205 nm,
tempo di ritenzione = 17,38 min; A.E. conforme per C₁₉H₁₉NO₃.

**Esempio 10**

Preparazione di Metil 2-sulfo-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato sale sodico (ST1706)

Preparazione dell'intermedio metil 4-idrossi- α -sulfofenilacetato sale sodico

Il prodotto venne preparato dall'acido 4-idrossi- α -sulfofenilacetico sale sodico monoidrato (2,00 g, 7,34 mmoli) sciolto in MeOH (44 mL) con aggiunta di SOCl_2 (1,75 g, 14,6 mmoli). La miscela di reazione venne lasciata a temperatura ambiente per 24 ore. Dopo evaporazione sotto vuoto del solvente il residuo venne trattato con etere dietilico (3x 50 mL). Il residuo finale ancora impuro venne purificato per cromatografia flash su gel di silice usando come eluente CHCl_3 :MeOH 8:2 per dare 1,25 g di prodotto oleoso (resa 63,5 %); ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 7,30 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,65 (s, 3H); A.E. conforme per $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{SO}_6\text{Na}$; KF = 2,2 % H_2O .

Preparazione di Metil 2-sulfo-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato sale sodico (ST1706)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 3 (*metodo B*) a partire da metil 4-idrossi-sulfofenilacetato sale sodico (1,10 g, 4,10 mmoli), 1-(2-metansolfonilossietil)indolo, preparato come descritto nell'esempio 1, (0,98 g, 4,10 mmoli), NaH (147,6 mg, 6,15 mmoli) in 3,4 mL di DMF anidra, ad eccezione del tempo di reazione e della temperatura (3 ore anziché 18 ore, a 120 °C anziché

80 °C). Il semisolido scuro venne trattato con etere dietilico (200 mL) e il solido grezzo ottenuto venne purificato per cromatografia flash su gel di silice usando come eluente $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 9:1 per dare 400 mg di prodotto solido (resa 21,4 %); Pf = 253-258 °C (decompone);
5 TLC: gel di silice, eluente $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 7:3, R_f = 0,58; ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}_{d4}$, 300 MHz) δ 7,55 (m, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,00 (t, 1H) 6,80 (d, 2H), 6,42 (d, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,70 (s, 3H); HPLC: colonna Symmetry C18 (5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$ 50 mM (50:50 v/v), pH =3, T = 30
10 °C, flusso = 1 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 6,07 min; A.E. conforme per $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_6\text{NaS}$.

Esempio 11

Preparazione di Metil (S)-2-benzoilammino-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato (ST1709)

15 Preparazione dell'intermedio metil (S)-2-benzoilammino-2-(4-idrossifenil)acetato

Il prodotto venne preparato da 4-idrossi-(2S)- α -fenilglicina metil estere cloridrata, preparata come descritto nell'esempio 6, (1,24 g, 5,70 mmoli) sciolta in DMF (30 mL), aggiungendo alla
20 soluzione, a 0 °C, TEA (1,15 g, 11,4 mmoli) e benzoilcloruro (896 mg, 6,38 mmoli). La miscela di reazione venne lasciata a temperatura ambiente per 18 ore. Dopo questo tempo alla reazione venne aggiunta H_2O (100 mL) e il prodotto venne estratto con acetato di

etile (3 x 30 mL). La soluzione organica venne lavata con H₂O (2 x 40 mL), seccata su Na₂SO₄ anidro ed evaporata sotto vuoto a secchezza, per dare 1,29 g di prodotto solido (resa 79 %); Pf = 152 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,90 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,70 (d, 1H), 3,80 (s, 3H).

Preparazione di Metil (2S)-benzoilammino-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato (ST1709)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 3 (metodo B) a partire da metil (2S)-benzoilammino-2-(4-idrossifenil)acetato (0,70 g, 2,50 mmoli), 1-(2-metansolfonilossietil)indolo, preparato come descritto nell'esempio 1, (0,58 g, 2,50 mmoli) e NaH (72 mg, 3,00 mmoli) per 24 ore (anziché 18 ore). Nella lavorazione venne utilizzato CH₂Cl₂ per l'estrazione del prodotto dall'acqua anziché acetato di etile. La purificazione del prodotto per cromatografia venne effettuata usando come eluente AcOEt:esano 7:3 (anziché 2:8) per dare 530 mg di prodotto oleoso (resa 50 %); [α]_D²⁰ = -2,6° (c = 1% in CHCl₃); TLC gel di silice, eluente AcOEt:esano 5:5, R_f = 0,65; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,80 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,55-7,10 (m, 9H), 6,82 (d, 2H), 6,50 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,75 (s, 3H); HPLC: colonna Inertisil ODS-3 (5μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile CH₃CN:KH₂PO₄ 50 mM (65:35 v/v), pH = tal quale, T= 30 °C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 13,57 min; A.E. conforme per C₂₆H₂₄N₂O₄, KF = 1,5 % H₂O.

Esempio 12

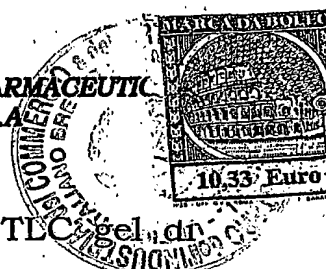
Preparazione di Metil 2-idrossi-3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]propanoato (ST1733)

Preparazione dell'intermedio metil 2-idrossi-3-(4-idrossifenil)propanoato

Il prodotto venne preparato da acido D,L 3-(4-idrossifenil)lattico idrato (500 mg, 2,76 mmoli) sciolto in MeOH (30 mL) con HCl gassoso fino a saturazione. La soluzione di reazione venne lasciata per 4 ore a temperatura ambiente. Dopo evaporazione sotto vuoto del solvente il residuo oleoso venne ridisciolti con etere dietilico ed il solvente evaporato sotto vuoto ripetendo l'operazione per tre volte (3x10 mL) per dare 540 mg di prodotto oleoso (resa 100 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,10 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,00 (brs, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,00 (dd, 2H).

Preparazione di Metil 2-idrossi-3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]propanoato (ST1733)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 3 (*metodo B*) a partire da metil 2-idrossi-3-(4-idrossifenil)propanoato (800 mg, 4,10 mmoli) e 1-(2-metansolfonilossietil)indolo, preparato come descritto nell'esempio 1, (970 mg, 4,10 mmoli) e NaH (108 mg, 4,50 mmoli) in 50 mL di DMF anidra, a 40 °C per 24 ore (anziché 70 °C per 18 ore). Nella lavorazione il prodotto venne estratto con CH_2Cl_2 anziché acetato di etile e il residuo finale purificato per cromatografia con eluente AcOEt:esano 3:7 (anziché 2:8) per dare



270 mg di prodotto solido (resa 18 %); Pf = 70-72 °C; TLC: gel di silice, eluente AcOEt:esano 3:7, Rf = 0,22; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,65 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,40 (brt, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,00 (dq, 2H); HPLC: colonna Inertisil ODS-3 (5μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile CH₃CN:KH₂PO₄ 50 mM (65:35 v/v), pH = tal quale, T= 30 °C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 9,39 min; A.E. conforme per C₂₀H₂₁NO₄.

Esempio 13

Preparazione di Dimetil 4-[2-[4-(dimetilammino)fenil]etossi]benzilmalonato (ST1705).

Preparazione dell'intermedio 1-metansolfonilossi-2-[4-(dimetilammino)fenil]etile

Ad una soluzione di 4-(dimetilammino)feniletanolo (500 mg, 3,02 mmoli), in diclorometano anidro (10 mL), vennero aggiunti, a 0 °C, TEA (336 mg, 3,33 mmoli) e goccia a goccia metansolfonilcloruro (381 mg, 3,33 mmoli). La reazione venne lasciata a temperatura ambiente per 18 ore. Dopo questo tempo la miscela venne evaporata sotto vuoto, il residuo ripreso con AcOEt (100 mL) e la soluzione filtrata. La soluzione organica venne evaporata sotto vuoto per dare 720 mg di prodotto oleoso (resa 98 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,10 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,00 (m, 8H), 2,85 (s, 3H).

Preparazione dell'intermedio dimetil 4-idrossibenzilmalonato

Il prodotto venne preparato da dimetil 4-idrossibenzilidenemalonato (5,00 g, 21,0 mmoli) per idrogenazione catalitica con Pd/C al 10% (500 mg) in MeOH, come descritto nel metodo del brevetto WO 94/13650 *Heterocyclic derivatives and their use in pharmaceuticals*, ad eccezione della durata del tempo di reazione (24 ore anzichè 5 ore) e della pressione (50 psi anzichè pressione ambiente) per dare 5,00 g di prodotto oleoso (resa 99 %); dati analitici come quelli riportati nella letteratura descritta.

10 Preparazione di Dimetil 4-[2-[4-(dimetilammino)fenil]etossi]benzilmalonato (ST1705)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 3 (*metodo B*) a partire da 4-idrossibenzilmalonato dimetilico (708 mg, 2,97 mmoli), 1-metansolfonilossi-2-[4-(dimetilammino)fenil]etile (724 mg, 2,97 mmoli) e NaH (71 mg, 2,97 mmoli). Il grezzo di reazione venne purificato per cromatografia flash su gel di silice usando come eluente AcOEt:esano 15:85 (anzichè 2:8) per dare il prodotto oleoso che venne ulteriormente purificato con trattamento con esano fornendo 270 mg di prodotto (resa 24 %); TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 4:6, R_f = 0,55; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,18 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,60 (t, 1H), 3,18 (d, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,90 (s, 6H); HPLC: colonna Symmetry C18 (5µm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile CH₃CN:H₂O (65:35 v/v), pH = tal quale, T = 30°C, flusso = 0,75

mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 19,13 min;
A.E. conforme per $C_{22}H_{27}NO_5$.

Esempio 14

Preparazione di Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]-2-
5 cianopropenoato (ST1462)

Preparazione dell'intermedio α -ciano-4-idrossicinnammato di
metile

Ad una soluzione di acido α -ciano-4-idrossicinnammico (20,0
g, 106 mmoli) in MeOH (200 mL) venne aggiunto $SOCl_2$ (24,9 g, 210
10 mmoli). La reazione venne lasciata a $T = 60^\circ C$ per 24 ore sotto
agitazione. Il solvente venne evaporato sotto vuoto ed il residuo
triturato con etere dietilico per dare 18,0 g di prodotto come solido
giallo chiaro, (resa 85 %); TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano
3:7, $R_f = 0,28$; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, 2H),
15 7,10 (d, 2H), 3,90 (s, 3H).

Preparazione di Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]-2-
cianopropenoato (ST1462)

Metodo C

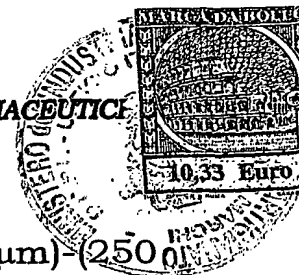
Ad una soluzione di 1-(2-idrossietil)indolo, preparato come
20 descritto nell'esempio 1, (1,00 g, 6,20 mmoli) e α -ciano-4-
idrossicinnammato di metile (1,10 g, 5,60 mmoli) in THF anidro (20
mL) venne aggiunto DEAD (1,30 g, 7,3 mmoli) e PPh_3 (1,90 g, 7,30
mmoli). La soluzione venne lasciata a temperatura ambiente per 5

giorni sotto agitazione. Il residuo ottenuto dopo evaporazione sotto vuoto del solvente venne purificato per cromatografia flash su gel di SiO₂ usando come eluente AcOEt:esano 2:8 per dare 850 mg di prodotto solido (resa = 44 %); Pf = 142-144°C; TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, R_f = 0,38; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,50 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (s, 3H); HPLC: colonna symmetry C18 (5 µm)-(150 x 3,9 mm), fase mobile CH₃CN:H₂O (60:40 v/v), pH = tal quale, T = 30°C, flusso = 0,5 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 13,86 min; A.E. conforme per C₂₁H₁₈N₂O₃.

Esempio 15

Preparazione di Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]-2-cianopropanoato (ST1499)

L'ST1462, ripreparato come descritto nell'esempio 14, (1,30 g, 3,70 moli), venne sciolto in 60 mL di THF e sottoposto a idrogenazione catalitica (15 psi) con Pd/C al 10% (130 mg) per 24 ore. La sospensione venne filtrata su celite, il filtrato evaporato sotto vuoto ed il residuo purificato per cromatografia flash su gel di SiO₂ usando come eluente AcOEt:esano 3:7 per dare 620 mg di prodotto oleoso (resa 48 %); TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, R_f = 0,42; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,62 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,80(d, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,50(t, 2H), 4,30(t, 2H), 3,80 (s, 3H),



3,65 (t, 1H), 3,15 (m, 2H); HPLC: colonna symmetry C18 (5 μ m)-(2500 x 4,6 mm), fase mobile CH₃CN:H₂O (70:30 v/v), pH = tal quale, T = 30 °C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 14,47 min; A.E. conforme per C₂₁H₂₀N₂O₃.

5

Esempio 16

Preparazione di Dimetil 4-[2-(3-indolil)etossi]benzilidenemalonato (ST1474)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 14 (metodo C) a partire da 3-(2-idrossietil)indolo, (2,50 g, 15,5 mmoli),
10 dimetil 4-idrossibenzilidenmalonato (3,30 g, 14,1 mmoli), DEAD (3,20 g, 18,3 mmoli) e PPh₃ (4,80 g, 18,3 mmoli) ad eccezione del tempo di reazione (4 giorni anziché 5 giorni) e dell'eluente usato nella purificazione per cromatografia (AcOEt:esano 3:7 e etere isopropilico:esano 6:4 anziché AcOEt:esano 2:8) per dare un residuo
15 solido che venne cristallizzato con AcOEt e esano fornendo 480 mg di prodotto (resa 9,5 %); Pf = 105,7 °C; TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 1:1, R_f = 0,65; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,00 (brs, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,82 (d, 6H), 3,22 (t, 2H); HPLC: colonna
20 symmetry (5 μ m)-(150 x 3,9 mm), fase mobile CH₃CN:KH₂PO₄ 50 mM (50:50 v/v), pH = 3, T = 30°C, flusso = 0,5 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 22,85 min; A.E. conforme per C₂₂H₂₁O₅.

Esempio 17Preparazione di Dimetil 4-[2-(1-naftil)etossi]benzilmalonato
(ST1475)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 14
(*metodo C*) da 1-(2-idrossietil)naftalene (1,50 g, 8,70 mmoli), dimetil
4-idrossibenzilmalonato, preparato come descritto nell'esempio 13,
(1,90 g, 7,90 mmoli), DEAD (1,90 g, 11,3 mmoli) e PPh₃ (2,90 g, 11,3
mmoli), ad eccezione del tempo di reazione (1 giorno anziché 5
giorni), per dare dopo purificazione 1,90 g di prodotto oleoso (resa 61
%); TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 2:8, R_f = 0,42; ¹H NMR
(CDCl₃, 300 MHz) δ 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,47 (m,
2H), 7,42 (d, 2H), 7,10 (d, 2H) 6,80 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,62 (s, 6H),
3,60 (m, 3H), 3,20 (d, 2H); HPLC: colonna symmetry (5μm)-(150 x
3,9 mm), fase mobile CH₃CN:KH₂PO₄ 50 mM (55:45 v/v), pH = 3, T =
30 °C, flusso = 0,7 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di
ritenzione = 28,46 min; A.E. conforme per C₂₄H₂₄O₅.

Esempio 18Preparazione di Dimetil 4-[2-(2-piridil)etossi]benzilmalonato
(ST1476)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 14
(*metodo C*) da 2-(2-idrossietil)piridina (800 mg, 6,40 mmoli), dimetil
4-idrossibenzilmalonato, preparato come descritto nell'esempio 13,
(1,70 g, 6,90 mmoli), DEAD (1,40 g, 8,00 mmoli) e PPh₃ (2,10 g, 8,00

mmoli), ad eccezione del tempo di reazione (3 giorni anziché 5 giorni)
e dell'eluente usato nella purificazione per cromatografia
AcOEt:esano (3:7 anziché 2:8) per dare 850 mg di prodotto oleoso
(resa 38 %); TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 1:1, $R_f = 0,36$;
5 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,50 (d, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,22 (d, 1H),
7,12 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,70 (s, 6H),
3,60 (t, 1H), 3,22 (t, 2H) 3,15 (d, 2H); HPLC: colonna symmetry
(5 μm)-(150 x 3,9 mm), fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$ 50 mM (25:75
v/v), pH = 3, T= 30 °C, flusso = 0,5 mL/min, rivelatore UV 205 nm,
10 tempo di ritenzione = 11,71 min; A.E. conforme per $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$, KF =
3,14 % H_2O .

Esempio 19

Preparazione di Dimetil 4-[2-(4-clorofenil)etossi]benzilmalonato (ST1493)

15 Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 14
(metodo C) da 2-(4-clorofenil)etanolo (700 mg, 4,60 mmoli), dimetil 4-
idrossibenzilmalonato, preparato come descritto nell'esempio 13,
(1,20 g, 5,00 mmoli), DEAD (1,10 g, 5,90 mmoli) e PPh_3 (1,60 g, 5,90
mmoli), ad eccezione del tempo di reazione (3 giorni anziché 5 giorni)
20 e dell'eluente usato nella purificazione per cromatografia
AcOEt:esano (3:7 anziché 2:8) per dare 800 mg di prodotto oleoso
(resa 47 %); TLC: gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, $R_f = 0,47$;
 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,22 (q, 4H), 7,11 (d, 2H), 6,80 (d, 2H),

4,20 (t, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,6 (t, 1H), 3,15 (d, 2H) 3,05 (t, 2H); HPLC: colonna symmetry (5 μ m)-(150 x 3,9 mm), fase mobile CH₃CN:KH₂PO₄ 50 mM (55:45 v/v), pH = 5,5, T = 30 °C, flusso = 1,0 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 23,42 min;

5 A.E. conforme per C₂₀H₂₁ClO₅.

Esempio 20

Preparazione di 5-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenilmetilene]tiazolidin-2,4-dione (ST1862)

10 Preparazione dell'intermedio 4-[2-(4-clorofenil)etossi]benzaldeide

Il prodotto venne preparato secondo come descritto nell'esempio 14 (*metodo C*) a partire da 4-idrossibenzaldeide (2,00 g, 16,4 mmoli), 2-(4-clorofenil)etanolo (2,80 g, 18,0 mmoli), PPh₃ (5,57 g, 21,3 mmoli) e DEAD (3,70 g, 21,3 mmoli) ad eccezione del tempo di reazione (1 notte anziché 5 giorni). Si ottennero dopo purificazione
15 2,60 g di prodotto (resa = 61 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,90 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,30 (dd, 4H), 6,90 (d, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,10 (t, 2H).

Preparazione di 5-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenilmetilene]tiazolidin-2,4-dione (ST1862)

20 Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 1 (*metodo A*) da 4-[2-(4-clorofenil)etossi]benzaldeide (708 mg, 2,70 mmoli) in 20 mL di toluene anidro, con tiazolidin-2,4-dione (320 mg,



2,70 mmoli) acido acetico (21 mg, 0.35 mmoli) e piperidina (29.8 mg, 0.35 mmoli) ad eccezione del tempo di reazione (5 ore invece che 7 ore). Dopo raffreddamento della miscela si separarono cristalli gialli di prodotto che furono lasciati per 30 minuti a 0°C poi filtrati, triturtati prima con toluene freddo e poi con acqua, e quindi asciugati. Si ottennero 786 mg di prodotto (resa = 81 %); Pf = 202-203 °C; TLC: gel di silice, eluente CH₂Cl₂:CH₃OH 9:1 R_f = 0,6; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (s, 4H), 7,10 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,05 (t, 2H); HPLC: Colonna LunaC₁₈ (5 μm) 4,6 x 250 mm, T = 30 °C, fase mobile: NH₄H₂PO₄ 0,1M:CH₃CN (3:7 v/v), pH = tal quale, flusso 1 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 11,25 min; A.E. conforme per C₁₈H₁₄NO₃SCl

Esempio 21

Preparazione di 5-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenilmetil]tiazolidin-

2,4-dione (ST1864)

Ad una sospensione di ST1862, preparato come descritto nell'esempio 20, (600 mg, 1,67 mmoli), in MeOH anidro (20 mL), venne aggiunto a piccole porzioni Mg in polvere (607 mg, 25,0 mmoli). La miscela di reazione venne lasciata per 5 ore a 25 °C.

Dopo questo tempo il solvente venne evaporato, al residuo venne aggiunta acqua che venne acidificata fino a pH 2 con una soluzione di HCl 1 N, e la fase acquosa venne estratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vennero lavate con una soluzione satura di NaCl,

seccate su solfato di sodio anidro ed evaporate sotto vuoto a secco. Il residuo così ottenuto venne purificato per cromatografia su gel di silice usando come eluente $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5:0,5 per dare il prodotto ancora impuro che venne ricristallizzato da metanolo per dare 180 mg di prodotto (resa = 30 %); Pf = 147-148 °C; TLC: gel di silice, eluente $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ 9,95:0,05, Rf = 0,16; ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 12,00 (brs, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,20 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,00 (m, 2H); HPLC: Colonna LunaC₁₈ (5 μm) 4,6 x 250 mm, T = 30 °C, fase mobile: $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 0,05M: CH_3CN (4:6 v/v), pH = 4, flusso 1mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 14,31 min; A.E. conforme per $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{SCl}$.

Esempio 22

Preparazione di Dimetil 3-[2-(4-clorofenil)etossi]benzilmalonato

15 (ST1863)

Preparazione dell'intermedio dimetil 3-idrossibenzilidenmalonato

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 1 (metodo A) a partire dalla 3-idrossibenzaldeide (3,02 g, 24,7 mmoli), dimetilmalonato (2,83 mL, 24,7 mmoli), piperidina (314 mg, 3,68 mmoli) e acido acetico glaciale (221 mg, 3,68 mmoli) ad eccezione del tempo di reazione (5 ore invece che 7). Si ottennero dopo

purificazione 3,91 g di prodotto (resa = 67 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,80 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 3,90 (s, 6H).

Preparazione dell'intermedio dimetil 3-idrossibenzilmalonato

Il 3-idrossibenzilidenmalonato (1,51 g, 6,40 mmoli) venne solubilizzato in 40 mL di metanolo e addizionato di 151 mg di Pd/C 10%. La miscela fu quindi sottoposta ad idrogenazione catalitica a 50 psi, a temperatura ambiente per 18 ore. Dopo questo tempo la miscela venne filtrata su celite e la fase organica evaporata sotto vuoto. Il residuo così ottenuto venne purificato per cromatografia su gel di silice usando come eluente esano:acetato di etile 8:2. Si ottennero 1,31 g di prodotto (resa = 86 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,20 (t, 1H), 6,80 (m, 3H), 3,60 (s, 7H), 3,20 (d, 2H).

Preparazione di dimetil 3-[2-(4-clorofenil)etossi]benzilmalonato (ST1863)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 14 (metodo C) a partire dal 3-idrossibenzilmalonato (664 mg, 2,80 mmoli), 2-(4-clorofenil)etanolo (435 mg, 2,80 mmoli), trifenilfosfina (953 mg, 3,64 mmoli), e DEAD (572 μL , 3,64 mmoli) ad eccezione del tempo di reazione (1 notte anziché 5 gg). Si ottennero dopo purificazione 700 mg di prodotto (resa = 66 %); TLC: gel di silice, eluente: esano: acetato di etile 8:2 R_f = 0,35; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,20 (m, 5H), 6,70 (m, 3H), 4,10 (t, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,65 (t, 1H), 3,20 (d, 2H), 3,00 (t, 2H); HPLC: Colonna Luna C_{18} (5 μm) 4,6 x 250 mm, T = 30 °C, fase mobile: $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 0,05M: CH_3CN (4:6 v/v),

pH = 4, flusso 1mL/min., rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 25,72 min; A.E. conforme per $C_{20}H_{21}ClO_5$.

Esempio 23

Preparazione di dimetil 3-[2-(fenil)etossi]benzilmalonato

5 (ST1895)

L'ST1863, preparato come descritto nell'esempio 22, (470 mg, 1,20 mmoli), venne sciolto in 25 mL di metanolo e sottoposto a idrogenazione catalitica a 60 psi con Pd/C al 10% (50 mg) per 72 ore a temperatura ambiente. La sospensione venne filtrata su celite, il
10 filtrato evaporato sotto vuoto per dare 95 mg di prodotto (resa = 22 %); TLC: gel di silice, eluente esano:acetato di etile 8:2, $R_f = 0,29$; 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,30 (m, 6H), 6,75 (m, 3H), 4,15 (t, 2H), 3,70 (s+t, 7H), 3,20 (d, 2H), 3,10 (t, 2H); HPLC: Colonna Inertisil ODS-3 (5 μm) 4,6 x 250 mm, T = 30 °C, fase mobile $CH_3CN:H_2O$
15 (70:30 v/v), pH 3,5, flusso 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 13,63 min; KF = 0,4 % H_2O ; A.E. conforme per $C_{20}H_{22}O_5$.



Esempio 24

Preparazione di Dimetil 3-[N-(4-trifluorometilbenzil)carbamoil]

4-metossibenzilmalonato (ST1933)

Preparazione dell'intermedio acido 5-formil-2-metossibenzoato

5 di metile

Il prodotto venne preparato secondo quanto descritto in EP 0846693A1 a partire da acido 5-formilsalilico (2,00 g, 12,0 mmoli) e iodometano (10,2 g, 72,0 mmoli) in DMF (45 mL) con K_2CO_3 (3,50 g, 25,2 mmoli) per ottenere 1,59 g di prodotto (resa 68 %) con dati
10 analitici coincidenti con quelli riportati nella letteratura di riferimento.

Preparazione dell'intermedio acido 5-formil-2-metossibenzoico

Il prodotto venne preparato secondo quanto descritto in EP 0846693A1 a partire da acido 5-formil-2-metossibenzoato di metile
15 (2,35 g, 12,1 mmoli) in AcOH assoluto (33 mL) con HCl conc. (33 mL) per ottenere 1,59 g di prodotto (resa 73 %) con dati analitici coincidenti con quelli riportati nella letteratura di riferimento.

Preparazione dell'intermedio dimetil-3-carbossi-4-metossibenzilidenmalonato

20 Il prodotto fu preparato secondo quanto descritto nell'esempio 1 (*metodo A*) a partire dall'acido 5-formil-2-metossibenzoico (800 mg, 4,44 mmoli) in 32 mL di toluene anidro, con dimetilmalonato (586 mg, 4,44 mmoli), piperidina (57 mg, 0,67 mmoli) e acido acetico glaciale (40,2 mg, 0,67 mmoli) ad eccezione del tempo di reazione (5

ore invece che 7). Al termine di questo tempo la miscela venne raffreddata e dopo 30 minuti a 4 °C, si separarono dei cristalli che furono filtrati e triturtati più volte con toluene. Si ottennero 870 mg di prodotto (resa = 67 %); ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (d, 6H).

Preparazione dell'intermedio Dimetil 3-[N-(4-trifluorometilbenzil)carbamoil]4-metossibenziliden-malonato

Metodo E

Alla soluzione di dimetil-3-carbossi-4-metossibenzilidenmalonato (620 mg, 2,10 mmoli) in DMF anidra (6,2 mL), si aggiunse sotto corrente di N_2 4-trifluorometilbenzilammina (368 mg, 2,10 mmoli), dietilfosforocianidato (377 mg, 2,10 mmoli) e trietilammina (234 mg, 2,31 mmoli). La miscela di reazione venne lasciata a T.A. sotto N_2 per 24 ore. Dopo questo tempo la miscela di reazione venne versata in acqua ed estratta con acetato di etile. La fase organica fu quindi lavata con HCl 1N, NaOH 1N e con acqua, venne essiccata su solfato di sodio anidro ed evaporata sotto vuoto. Il residuo così ottenuto venne purificato per cromatografia su gel di silice usando come eluente esano:acetato di etile 6:4. Si ottennero 249 mg di prodotto (resa = 26 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,30 (s, 1H), 8,10 (brs, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 4,70 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (d, 6H).

Preparazione di Dimetil 3-[N-(4-trifluorometilbenzil)carbamoil]4-metossibenzilmalonato (ST1933)

Il dimetil 3-[N-(4-trifluorometilbenzil)carbamoil] 4-metossibenzilidenmalonato (148 mg, 0,33 mmoli) venne solubilizzato in metanolo (18 mL) e addizionato di 74 mg di Pd/C 10%. La miscela così ottenuta venne idrogenata a 57 psi per 18 ore a temperatura ambiente. Dopo questo tempo la sospensione venne filtrata su celite ed il filtrato fu portato a secco evaporando il solvente sotto vuoto per dare 140 mg di prodotto come solido bianco (resa = 94 %); Pf = 126-128 °C; TLC: gel di silice, eluente esano:acetato di etile 6:4 Rf = 0,2; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,30 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,70 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s+t, 7H), 3,20 (d, 2H). HPLC: Colonna Inertisil - ODS 3 (5µm) (4,6 x 250mm), T = 30 °C, fase mobile CH₃CN:H₂O (70:30 v/v), flusso 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 8,85 min; KF = 1,55 % H₂O; A.E. conforme per C₂₂H₂₂F₃NO₆.

Esempio 25

Preparazione di Dimetil 4-metossi-3-[2-(4-clorofenil)etossi]benzilmalonato (ST1861)

Preparazione dell'intermedio dimetil 3-idrossi-4-metossibenzilidenmalonato

Il prodotto è stato preparato come descritto nell'esempio 1 (metodo A) a partire da 3-idrossi-4-metossibenzaldeide (3,00 g, 19,7

mmoli), dimetilmalonato (2,60 g, 19,7 mmoli), di piperidina (251 mg, 2,95 mmoli) e acido acetico glaciale (177 mg, 2,95 mmoli) in 120 mL di toluene anidro, ad eccezione dell'eluente usato nella purificazione per cromatografia (esano:acetato di etile 8:2 anziché 7:3). Si
5 ottennero 5,20 g di prodotto (resa = 98 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,70 (s, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,60 (brs, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Preparazione dell'intermedio dimetil 3-idrossi-4-
metossibenzilmalonato

10 Il 3-idrossi-4-metossibenzilidenmalonato dimetilico (5,20 g, 19,5 mmoli) in 180 mL di metanolo venne idrogenato a 60 psi con Pd/C al 10% (520 mg) per 18 ore a temperatura ambiente. Dopo questo tempo la miscela di reazione venne filtrata su celite e il solvente venne evaporato sotto vuoto. Si ottennero 4,90 g di prodotto
15 (resa = 93,5 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,70 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,60 (t, 1H), 3,20 (d, 2H).

Preparazione di Dimetil 4-metossi-3-[2-(4-
clorofenil)etossi]benzilmalonato (ST1861)

Il prodotto venne preparato secondo quanto descritto
20 nell'esempio 14 (metodo C) a partire da 3-idrossi-4-metossibenzilmalonato dimetilico (900 mg, 3,38 mmoli) con 2-(4-clorofenil)etanolo (582 mg, 3,79 mmoli), trifenilfosfina (1,15 g, 4,39 mmoli) e DEAD (765 mg, 4,39 mmoli) in 9 mL di THF anidro ad eccezione del tempo di reazione (una notte invece che 5 giorni) e



dell'eluente utilizzato nella purificazione per cromatografia-
(esano:acetato di etile 7:3 anziché 8:2). Si ottennero 550 mg di
prodotto (resa = 40 %); Pf = 55-56 °C; TLC: gel di silice, eluente
esano:acetato di etile 7:3, Rf = 0,8; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,25
5. (m, 4H), 6,75 (m, 3H), 4,20 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,60 (t,
1H), 3,10 (m, 4H); HPLC: Colonna Symmetry C₁₈ (5 μm) (3,9 x 150
mm), T = 30 °C, fase mobile CH₃CN:NH₄H₂PO₄ (50:50 v/v), flusso
0,75 mL/min, pH = 3,2, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione =
23,23 min; A.E. conforme per C₂₁H₂₃ClO₆.

10

Esempio 26

Preparazione di Dimetil 3-(2-feniletossi)-4-metossi
benzilmalonato (ST1892)

A una soluzione di ST1861 (475 mg, 1,16 mmoli), preparato
come descritto nell'esempio 25, in 25 mL di metanolo, venne
15 aggiunto Pd/C 10 % (48 mg) e la sospensione risultante venne
lasciata sotto H₂ a 50 psi per 2 giorni a temperatura ambiente. Dopo
questo tempo la sospensione venne filtrata su celite e il solvente
evaporato sotto vuoto. Il residuo ottenuto venne purificato per
cromatografia su gel di silice usando come eluente esano:acetato di
20 etile 8:2 per dare 130 mg di prodotto (resa = 30 %); TLC: gel di silice,
eluente esano:acetato di etile 6:4 Rf = 0,55; ¹H NMR (CDCl₃, 300
MHz) δ 7,30 (m, 5H), 6,75 (m, 3H), 4,20 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s,
6H), 3,60 (t, 1H), 3,10 (m, 4H); HPLC: Colonna Inertisil ODS - 3 (5

μm) (4,6 x 250 mm), $T = 30^\circ\text{C}$, fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 50 mM (50:50 v/v), flusso 0,75 mL/min, $\text{pH} = 3,2$, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 8,92 min; A.E. conforme per $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$.

Esempio 27

5 Preparazione di Dimetil 4-[2-(4-
metossifenil)etossi]benzilmalonato (ST1893)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 14 (*metodo C*) a partire da 4-idrossibenzilmalonato dimetilico, preparato come descritto nell'esempio 13, (600 mg, 2,52 mmoli), 2-
10 (4-metossifenil)-etanolo (383 mg, 2,52 mmoli), DEAD (568 mg, 3,27 mmoli) e trifenilfosfina (856 mg, 3,27 mmoli) in 15 mL di THF, ad eccezione del tempo di reazione (una notte invece che 5 giorni). Si ottennero 277 mg di prodotto (resa = 29,5 %); TLC: gel di silice, eluente esano:acetato di etile 8:2 $R_f = 0,2$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)
15 δ 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (m, 4H), 4,10 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,60 (t, 1H), 3,15 (d, 2H), 3,00 (t, 2H); HPLC: Colonna Inertisil ODS - 3 (5 μm) (4,6 x 250 mm), $T = 30^\circ\text{C}$, fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (60:40 v/v), flusso 0,75 mL/min, $\text{pH} =$ tal quale, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 23,93 min; A.E.
20 conforme per $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$.

Esempio 28

Preparazione di Dimetil 4-[3-(4-metossifenil)propilossi]benzilmalonato (ST1894)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 14
5 (*metodo C*) a partire da 4-idrossibenzilmalonato dimetilico (600 mg,
2,52 mmoli), preparato come descritto nell'esempio 13, con 3-(4-
metossifenil)-1-propanolo (419 mg, 2,52 mmoli), DEAD (568 mg,
3,27 mmoli) e trifenilfosfina (857 mg, 3,27 mmoli), in 15 mL di THF
anidro, ad eccezione del tempo di reazione che fu di una notte invece
10 che di 5 giorni. Si ottennero 400 mg di prodotto (resa = 41,1 %);
TLC: gel di silice, eluente esano:acetato di etile 8:2 R_f = 0,22; 1H
NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,10 (dd, 4H), 6,80 (dd, 4H), 3,90 (t, 2H),
3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,60 (t, 1H), 3,20 (d, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,00
(m, 2H); HPLC: Colonna Inertisil ODS - 3 (5 μm) (4,6 x 250 mm), T =
15 30 °C, fase mobile $CH_3CN:H_2O$ (60:40 v/v), flusso 0,75 mL/min, pH
= tal quale, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 32,46 min;
KF = 0,15 % H_2O ; A.E. conforme per $C_{22}H_{26}O_6$.

Esempio 29

Preparazione di Dimetil 4-[2-(2-naftil)etossi]benzilmalonato
20 (ST1985)

Il prodotto venne preparato secondo quanto descritto
nell'esempio 14 (*metodo C*) a partire da 4-idrossibenzilmalonato
dimetilico (476 mg, 2 mmoli), preparato come descritto nell'esempio

13, 2-naftalenetanololo (344 mg, 2 mmoli), DEAD (451 mg, 2,6 mmoli) e trifenilfosfina (681 mg, 2,6 mmoli), in 15 mL di THF anidro, ad eccezione del tempo di reazione che fu di 2 giorni invece che 5 giorni e dell'eluente utilizzato nella purificazione per cromatografia (esano:acetato di etile 9:1 anziché 8:2). Il prodotto così ottenuto venne ulteriormente purificato mediante cristallizzazione da isopropanolo. Si ottennero 167 mg di prodotto (resa = 21,3 %); Pf = 68,5 °C; TLC: gel di silice, eluente esano:acetato di etile 8:2 Rf = 0,7; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,80 (m, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,60 (t, 1H), 3,20 (t, 2H), 3,10 (d, 2H); HPLC: Colonna Symmetry-C₁₈ (3,5 μm) (4,6 x 75 mm), T = ambiente, fase mobile CH₃CN:H₂O (60:40 v/v), flusso 0,9 mL/min, pH = tal quale, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 10,80 min; KF = 0,3 % H₂O; A.E. conforme per C₂₄H₂₄O₅.

Esempio 30

Preparazione di (2S)-2-benzoilammino-3-[4-[(4-metossibenzil)carbamoil]ossifenil] propanoato di etile (ST1500)

Metodo D

Il prodotto venne preparato da 4-metossi benzilisocianato (400 mg, 2,24 mmoli) e N-benzoil-L-tirosina estere etilico (700 mg, 2,24 mmoli) sciolti in THF anidro (5 mL). Alla soluzione venne aggiunta NEt₃ (20 μL) e la reazione venne lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per 18 ore. La soluzione venne evaporata per dare



980 mg di prodotto come solido bianco (resa 92
Pf = 149-151 °C; $[\alpha]_D^{20} = +69,3$ (c = 0,5% in CHCl_3); TLC gel di silice,
eluente AcOEt: CH_2Cl_2 2:8, $R_f = 0,61$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ
7,80 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,10 (dd, 4H), 6,90 (d, 2H),
5 6,60 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,05 (q, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,20 (q, 2H),
3,80 (s, 3H) 3,25 (m, 2H), 1,30 (t, 3H); HPLC: colonna symmetry
(5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{KH}_2\text{PO}_4$ 50 mM (50:50
v/v), pH = tal quale, T= 30 °C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV
205 nm, tempo di ritenzione = 19,16 min; KF=0,8 % H_2O ; A.E.
10 conforme per $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$.

Esempio 31

Preparazione di Dimetil 4-[[[4-
metossibenzil)carbamoil]ossi]benzilmalonato (ST1538)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 30
15 (*metodo D*) a partire da 4-metossi benzilisocianato (400 mg, 2,58
mmoli) e dimetil 4-idrossibenzilmalonato, preparato come descritto
nell'esempio 13, (700 mg, 3,02 mmoli) in THF anidro (10 mL) e NEt_3
(20 μL) ad eccezione del fatto che il residuo ottenuto dopo
evaporazione del solvente di reazione venne purificato per
20 cromatografia flash su gel di silice, usando come eluente:
AcOEt:esano 3:7, per dare 740 mg di solido bianco (resa 72 %); Pf =
78,6 °C; TLC gel di silice, eluente AcOEt:esano 3:7, $R_f = 0,22$; ^1H
NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,22 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,10 (d, 2H),

6,90 (d, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,80 (s, 3H) 3,70 (s, 6H),
3,60 (t, 1H), 3,20 (d, 2H); HPLC: colonna symmetry (5 μ m)-(250 x 4,6
mm), fase mobile CH₃CN:H₂O (50:50 v/v), pH = tal quale, T= 30 °C,
flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione =
5 16,12 min; A.E. conforme per C₂₁H₂₃NO₇.

Esempio 32

Preparazione di Dimetil 4-[[4-
trifluorotolil)carbamoil]ossi]benzilmalonato (ST1620)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 30
10 (metodo D) a partire da 4-trifluorotolil isocianato (410 mg, 2,19
mmoli) e dimetil 4-idrossibenzilmalonato, preparato come descritto
nell'esempio 13, (600 mg, 2,52 mmoli) in THF anidro (10 mL) e NEt₃
(20 μ L), ad eccezione del fatto che il residuo ottenuto dopo
evaporazione del solvente di reazione venne purificato per
15 cromatografia flash su gel di silice, usando come eluente
AcOEt:esano 3:7, per dare 350 mg di prodotto come solido bianco
(resa 37,1 %); Pf = 109,1 °C; TLC gel di silice, eluente AcOEt:esano
3:7, R_f = 0,44; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (q, 4H), 7,20 (d, 2H),
7,10 (d, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,60 (t, 1H), 3,20 (d, 2H); HPLC: colonna
20 symmetry (5 μ m)-(250 x 4,6 mm), fase mobile CH₃CN:H₂O (60:40
v/v), pH = tal quale, T= 30 °C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV
205 nm, tempo di ritenzione = 16,44 min; A.E. conforme per
C₂₀H₁₈F₃NO₆.

Esempio 33

Preparazione di Dimetil 4-[[[2,4-diclorofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato (ST1818)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 30
(*metodo D*) a partire da 2,4-diclorofenilisocianato (73 mg, 0,38
mmoli) e dimetil 4-idrossibenzilmalonato, preparato come descritto
nell'esempio 13, (100 mg, 0,42 mmoli) in THF anidro (3 mL), con
NEt₃ (10 µL) ad eccezione del fatto che il residuo ottenuto dopo
evaporazione del solvente di reazione venne purificato per
cromatografia flash su gel di silice, usando come eluente
AcOEt:esano 2:8, per dare 120 mg di prodotto come solido bianco
(resa 74 %); Pf = 84 °C; TLC gel di silice, eluente AcOEt:esano 3:7, Rf
= 0,39; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,10 (brd, 1H), 7,40 (m, 2H),
7,22 (m, 3H), 7,15 (d, 2H), 3,70 (s+t, 7H), 3,20 (d, 2H); HPLC:
colonna inertisil ODS-3 (5 µm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile
CH₃CN:H₂O (60:40 v/v), pH = tal quale, T= 30 °C, flusso = 0,75
mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 28,13 min;
A.E. conforme per C₁₉H₁₇Cl₂NO₆.

Esempio 34

Preparazione di Dimetil 4-[[[4-clorofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato (ST1696)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 30
(*metodo D*) a partire da 4-clorofenilisocianato (560 mg, 3,65 mmoli) e

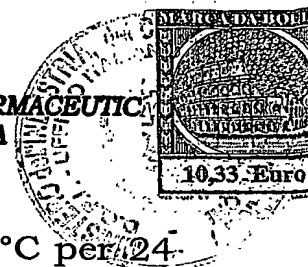
dimetil 4-idrossibenzilmalonato, preparato come descritto nell'esempio 13, (1,00 g, 4,20 mmoli) in THF anidro (16,6 mL), con NEt_3 (20 μL) ad eccezione del fatto che dopo evaporazione del solvente il residuo di reazione venne sciolto in AcOEt (130 mL) ed
5 estratto con una soluzione di NaOH 0,1 N (3 x 50 mL). Il residuo ottenuto dopo evaporazione del solvente venne purificato per cromatografia flash su gel di silice, usando come eluente AcOEt:esano 2:8 per dare 550 mg di prodotto come solido bianco (resa 38 %); Pf = 125-127 °C; TLC gel di silice, eluente AcOEt:esano
10 3:7, Rf = 0,37; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,40 (d + s, 2H), 7,30-7,20 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,90 (brs, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,65 (t, 1H), 3,20 (d, 2H); HPLC: colonna Symmetry C_{18} (5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (65:35 v/v), pH = tal quale, T= 30 °C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 14,78
15 min; A.E. conforme per $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$.

Esempio 35

Preparazione di Dimetil 4-[2-(piridinio)etossi]benzilmalonato metansolfonato (ST1799)

Preparazione dell'intermedio dimetil 4-[2-
20 (idrossi)etossi]benzilidenemalonato

A dimetil 4-idrossibenzilidenemalonato (2,00 g, 8,47 mmoli) in DMF anidra (40 mL) venne aggiunto NaH (244 mg, 10,2 mmoli) e dopo 30 minuti circa 2-bromoetanolo (1,37 g, 11,0 mmoli). La



miscela di reazione venne lasciata alla temperatura di 70 °C per 24

h. Dopo questo tempo alla miscela venne aggiunta H₂O (200 mL) e la fase acquosa venne estratta con acetato di etile (2 x 100 mL). La fase organica lavata con H₂O (2 x 50 mL) venne seccata su Na₂SO₄ anidro e poi evaporata per dare 2,00 g di prodotto oleoso (resa 84 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,70 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,85 (d, 6H).

Preparazione dell'intermedio dimetil 4-[2-(idrossi)etossi]benzilmalonato

Il prodotto venne preparato da dimetil 4-[2-(idrossi)etossi]benzilidenemalonato (4,50 g, 16,0 mmoli) per idrogenazione catalitica con Pd/C al 10 % (500 mg) in MeOH (120 mL) in atmosfera di H₂ (50 psi) per 24 h. Dopo questo tempo la soluzione venne filtrata su celite ed il solvente evaporato per dare 4,20 g di prodotto oleoso (resa 93 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,10 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (t, 1H), 3,20 (d, 2H).

Preparazione dell'intermedio dimetil 4-[2-(metansolfonil)etossi]benzilmalonato

A dimetil 4-[2-(idrossi)etossi]benzilmalonato (2,00 g, 7,00 mmoli) in CH₂Cl₂ (50 mL) vennero aggiunti piridina anidra (1,66 g, 21,0 mmoli) e mesilcloruro (2,43 g, 21,0 mmoli), goccia a goccia a 0 °C. Al termine delle aggiunte la miscela di reazione venne lasciata a 50 °C per 6 h. Dopo evaporazione del solvente il residuo venne

ridiscioltto in AcOEt (100 mL) e la fase organica venne lavata con H₂O (2 x 50 mL), poi con HCl 1N (2 x 50 mL) e ancora con H₂O fino a pH neutro. La fase organica seccata su Na₂SO₄ anidro venne evaporata per dare 2,02 g di prodotto oleoso (resa 80 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300
5 MHz) δ 7,10 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (t, 1H), 3,20 (d, 2H), 3,10 (s, 3H).

Preparazione di dimetil 4-[2-(piridinio)etossi]benzilmalonato metansolfonato (ST1799)

Metodo F

10 Il prodotto venne preparato da dimetil 4-[2-(metansolfonil)etossi]benzilmalonato (960 mg, 2,60 mmoli) sciolto in piridina (15 mL). La miscela di reazione venne lasciata per 18 h a 75 °C. Dopo evaporazione del solvente il residuo oleoso venne lavato con etere dietilico. Il residuo finale ancora impuro venne purificato per
15 cromatografia flash su gel di silice usando come eluente CHCl₃:MeOH 5:5 per dare 940 mg di prodotto oleoso (resa 82,3 %); TLC gel di silice, eluente CHCl₃ 4,2 :CH₃OH 2,8 : isopropanolo 0,7 :CH₃COOH 1,05 : H₂O 1,05, R_f = 0,48; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ
9,40 (brd, 2H), 8,42 (brt, 1H), 8,00 (brd, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,75 (d,
20 2H), 5,35 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,60 (t, 1H), 3,10 (d, 2H), 2,80 (s, 3H); HPLC: colonna Spherisorb - SCX (5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile CH₃CN:NH₄H₂PO₄ 50 mM (40:60 v/v), pH = 3,5, T= 30 °C, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di

ritenzione = 18,65 min; KF = 4,5 % H₂O A.E. conforme per
C₁₉H₂₂NO₅·CH₃O₃S.

Esempio 36

Preparazione di Dimetil 4-[[[4-

5 nitrofenil)carbamoil]ossil]benzilmalonato (ST1865)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 30
(*metodo D*) a partire dal 4-idrossibenzilmalonato dimetilico,
preparato come descritto nell'esempio 13, (180 mg, 0,75 mmoli) 4-
nitrofenilisocianato (124 mg, 0,75 mmoli) in THF anidro (4 mL) e
10 NEt₃ (20 µL) ad eccezione del fatto che il residuo ottenuto dopo
evaporazione del solvente di reazione venne purificato per
cromatografia flash su gel di silice usando come eluente
esano:AcOEt 1:1. Si ottennero 221 mg di prodotto (resa = 73 %); Pf =
128-130 °C; TLC: gel di silice, eluente esano:AcOEt 1:1 R_f = 0,55; ¹H
15 NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,20 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,30 (d, 2H),
7,10 (d, 2H), 3,70 (s+t, 7H), 3,25 (d, 2H); HPLC: Colonna luna C₁₈, (5
µm) 4,6 x 250 mm, T = 30 °C, fase mobile NH₄H₂PO₄ 0,05M:CH₃CN
4:6 (v/v), pH = 4, flusso = 1mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di
ritenzione = 8,56 min; A.E. conforme per C₁₉H₁₈N₂O₈.

Esempio 37

Preparazione di Dimetil 3-[[[4-metossibenzil]carbamoil]ossi]benzilmalonato (ST1907)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 30
(*metodo D*) a partire da dimetil 3-idrossibenzilmalonato, preparato
come descritto nell'esempio 22, (200 mg, 0,84 mmoli), p-
metossibenzilisocianato (188 mg, 1,16 mmoli) e NEt₃ (20 µL) in THF
anidro (5 mL), ad eccezione del tempo di reazione che fu di 72 ore
invece che 18 ore e che dopo evaporazione del solvente sotto vuoto il
residuo venne purificato per cromatografia su gel di silice usando
come eluente esano:AcOEt 7:3. Si ottennero 181 mg di prodotto
(resa = 54 %); Pf = 62-64 °C; TLC: gel di silice, eluente esano:AcOEt
6:4, R_f = 0,36; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,30 (m, 4H), 7,00 (m,
2H), 6,90 (d, 2H), 5,20 (brm, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70
(s+t, 7H), 3,20 (d, 2H); HPLC: Colonna Symmetry - C₁₈, (5 µm) 4,6 x
250 mm, T = 30 °C, fase mobile CH₃CN:H₂O 1:1 (v/v), pH = tal quale,
flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione =
17,58 min; KF = 0,18 % H₂O; A.E. conforme per C₂₁H₂₃NO₇.

Esempio 38

Preparazione di Dimetil 3-[[[4-butilfenil]carbamoil]ossi]benzilmalonato (ST1908)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 30
(*metodo D*) a partire dal dimetil 3-idrossibenzilmalonato, preparato



come descritto nell'esempio 22, (200 mg, 0,84 mmoli), p-
butilfenilisocianato (174 mg, 1,0 mmoli) e 20 μ L di NEt_3 in 5 mL di
THF anidro, ad eccezione del fatto che dopo 36 ore vennero aggiunti
altri 52,5 mg (0,30 mmoli) di p-butilfenilisocianato e la reazione
5 venne lasciata a temperatura ambiente per altri 4 giorni. Il solvente
venne evaporato sotto vuoto e il residuo venne purificato per
cromatografia su gel di silice usando come eluente esano:AcOEt 8:2.
Si ottennero 130 mg di prodotto (resa = 37,5 %); Pf = 53-54 $^{\circ}\text{C}$; TLC:
gel di silice, eluente esano:AcOEt 8:2 Rf = 0,26; ^1H NMR (CDCl_3 , 300
10 MHz) δ 7,30 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (m, 5H), 6,80 (brs, 1H), 3,70
(s, 6H) 3,65 (t, 1H), 3,20 (d, 2H) 2,60 (t, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,30 (m,
2H), 0,90 (t, 3H); HPLC: Colonna Symmetry - C_{18} , (5 μm) 4,6 x 250
mm, T = 30 $^{\circ}\text{C}$, fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 7:3 (v/v), pH = tal quale,
flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione =
15 16,17 min; A.E. conforme per $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$.

Esempio 39

Preparazione di Dimetil 4-[[[4-
butilfenil]carbamoil]ossi]benzilmalonato (ST1909)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 30
20 (metodo D) a partire da dimetil 4-idrossibenzilmalonato, preparato
come descritto nell'esempio 13, (200 mg, 0,84 mmoli), p-
butilfenilisocianato (220 mg, 1,26 mmoli) e NEt_3 (20 μ L) in 5 mL di
THF anidro, ad eccezione del tempo di reazione che fu di 24 ore

anziché 18 e che dopo evaporazione del solvente sotto vuoto il prodotto venne purificato per cromatografia su gel di silice usando come eluente esano:AcOEt 8:2 per dare 129 mg di prodotto (resa = 37 %); Pf = 90-92 °C; TLC: gel di silice, eluente esano:AcOEt 8:2 Rf = 0,23; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,30 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 7,00 (m, 3H), 6,80 (brs, 1H), 3,70 (s, 6H) 3,65 (t, 1H), 3,25 (d, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,90 (t, 3H); HPLC: Colonna: Symmetry - C₁₈, (5µm) 4,6 x 250 mm, T = 30 °C, fase mobile CH₃CN:H₂O 7:3 (v/v), pH = tal quale, flusso = 0,75 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 15,96 min; KF = 0,52 % H₂O; A.E. conforme per C₂₃H₂₇NO₆.

Esempio 40

Preparazione di Dimetil 3-[[4-clorofenil]carbamoil]ossi]benzilmalonato (ST1856)

Il prodotto venne preparato come descritto nell'esempio 30 (metodo D) a partire da 3-idrossibenzilmalonato dimetilico (800 mg, 3,36 mmoli) preparato come descritto nell'esempio 22, 4-clorofenilisocianato (774 mg, 5,04 mmoli) e NEt₃ (20 µL) in 30 mL di THF anidro ad eccezione del fatto che dopo aver evaporato il solvente sotto vuoto, il residuo venne trattato con acetato di etile, filtrato, e il filtrato evaporato sotto vuoto. Il residuo ottenuto venne purificato mediante due cromatografie su gel di silice usando nella prima come eluente CHCl₃:esano 8:2 e nella seconda esano:acetato di etile 7:3

per dare 520 mg di prodotto (resa 39,6 %); Pf = 79-80 °C; TLC: gel di silice, eluente esano:acetato di etile 6:4 Rf = 0,6; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (brs, 1H), 3,70 (s+t, 7H), 3,25 (d, 2H); HPLC: Colonna Luna C₁₈ (5µm) (4,6 x 75mm), T = 50 °C, fase mobile NaH₂PO₄ 0,05M :CH₃CN (50:50 v/v),
5 flusso 1 mL/min, pH = tal quale, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 24,34 min; A.E. conforme per C₁₉H₁₈ClNO₆.

Esempio 41

Preparazione di (Z)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propenoato di etile (ST2135) e di (E)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propenoato di etile (ST2136)

10

Preparazione del trietil fosfonodiazacetato

Il prodotto venne preparato come descritto in *Tetrahedron*, **1992**, 48 (19), 3991-4004 a partire da trietilfosfonoacetato (8,60 g, 38,1 mmoli), NaH 80% (1,04 g, 41,86 mmoli) e tosilazide (7,50 g, 38,1 mmoli) per dare 6,60 g di prodotto (resa 69 %). Dati analitici come riportati in letteratura.

15

Preparazione del trietil 2-etossifosfonoacetato

Il prodotto venne preparato secondo la procedura descritta in *Tetrahedron*, **1992**, 48 (19), 3991-4004 a partire da trietil fosfonodiazacetato (5,00 g, 19,9 mmoli), etanolo assoluto (36 mL), rodio bivalente acetato dimero (88,3 mg, 0,199 mmoli) per ottenere

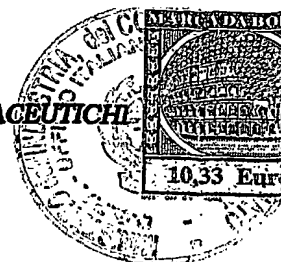
20

3,20 g di prodotto (resa 60 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4,30-4,20 (m, 7H), 3,70 (dq, 2H), 1,40 (m, 12H).

Preparazione di (Z)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propenoato di etile (ST2135) e di (E)-2-etossi-3-
5 [4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propenoato di etile (ST2136)

Metodo H

Trietil 2-etossifosfonoacetato (3,1 g, 11,5 mmoli) venne aggiunto a 0°C ad una sospensione di NaH 80% (384 mg, 12,78 mmoli) in THF anidro (20 mL) e dopo circa 30 minuti a temperatura
10 ambiente venne aggiunta 4-[2-(4-clorofenil)etossi]benzaldeide (2,4 g, 9,2 mmoli), preparata come descritto nell'esempio 20, sciolta in THF anidro (20 mL). Al termine dell'aggiunta la miscela di reazione venne lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per 20 ore. Dopo evaporazione del solvente sotto vuoto il residuo venne purificato
15 mediante due cromatografie su gel di SiO_2 , usando nella prima come eluente AcOEt:esano 2:8, e nella seconda AcOEt:esano 5:95. Si ottennero 2,70 g di miscela dei due isomeri (resa 63 %), che in successive preparazioni venne usata tal quale nella sintesi di ST2211 (esempio 43) e ST2130 (esempio 42). Per isolare gli isomeri Z
20 ed E, la miscela venne ulteriormente purificata mediante due cromatografie su gel di SiO_2 , utilizzando nella prima come eluente AcOEt:esano 5:95 e nella seconda CH_2Cl_2 per dare 330 mg di ST 2135 (isomero Z) come semisolido (resa 9,6 %) e 380 mg di ST 2136 (isomero E) come prodotto oleoso (resa 11 %).



Dati analitici per l'ST2135 (isomero Z)

TLC: gel di silice, eluente AcOEt:esano 2:8, $R_f = 0,32$; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,65 (d, 2H), 7,22 (dd, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,30 (q, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,10 (t, 2H), 1,40 (t, 6H);
5 HPLC: colonna Inertisil ODS-3 C18 (5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile CH₃CN:H₂O (85:15 v/v), pH = tal quale, T = ambiente, flusso = 0,9 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 16,67 min; A.E. conforme per C₂₁H₂₃ClO₄.

Dati analitici per l'ST2136 (isomero E)

10 TLC: gel di silice, eluente AcOEt:esano 2:8, $R_f = 0,36$; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,25 (dd, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,20 (q + t, 4H), 3,90 (q, 2H), 3,05 (t, 2H), 1,40 (t, 3H), 1,18 (t, 3H); HPLC: colonna Inertisil ODS-3 C18 (5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase
mobile CH₃CN:H₂O (85:15 v/v), pH = tal quale, T = ambiente, flusso
15 = 0,9 ml/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 10,79 min; A.E. conforme per C₂₁H₂₃ClO₄.

Esempio 42

Preparazione della(R,S)-2-etossi-3-[4-[2-(fenil)etossi]fenil]propanoato di etile (ST 2130)

20 Ad una soluzione di una miscela di ST 2135 e ST 2136 (600 mg, 1,6 mmoli), ottenuta come descritto nell'esempio 41, in etanolo assoluto (20 mL) venne aggiunto il Pd/C al 10 % (60 mg) e la miscela venne lasciata in atmosfera di H₂ a 40 psi, a temperatura ambiente

per 6 ore. Dopo filtrazione su celite il solvente venne evaporato sotto vuoto ed il residuo purificato per cromatografia su gel di SiO₂ utilizzando come eluente esano:AcOEt 95:5 per dare 470 mg di prodotto (resa 86 %); TLC gel di silice, eluente AcOEt:esano 2:8, R_f = 0,46; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,25 (dd, 4H), 7,18 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,20 (t, 4H), 3,95 (t, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,90 (d, 2H), 1,22 (t, 3H), 1,18 (t, 3H); HPLC: colonna Inertisil ODS-3 C18 (5µm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile CH₃CN:H₂O (85:15 v/v), pH = tal quale, T = ambiente, flusso = 0,9 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 8,98 min; A.E. conforme per C₂₁H₂₆O₄.

Esempio 43

Preparazione di (R,S)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propanoato di metile (ST 2211)

Ad una soluzione di una miscela di ST 2135 e ST 2136 (1,15 g, 3,06 mmoli), ottenuta come descritto nell'esempio 41, in metanolo anidro (73 mL) vennero aggiunti Mg in polvere (1,17 g) e qualche cristallo di I₂, e la miscela venne lasciata a temperatura ambiente per 6 ore. Dopo questo tempo il solvente venne evaporato, al residuo venne aggiunta acqua che venne acidificata fino a pH 2 con una soluzione di HCl 1 N, e la fase acquosa venne estratta con CH₂Cl₂. La fase organica venne seccata su solfato di sodio anidro ed il solvente evaporato sotto vuoto. Il residuo venne purificato per

cromatografia su gel di silice usando come eluente AcOEt:esano 5:95 per dare 790 mg di prodotto oleoso (resa 71 %); TLC gel di silice, eluente AcOEt:esano 2:8, $R_f = 0,42$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,25 (m, 4H), 7,20 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,95 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 3,00 (d, 2H), 1,20 (t, 3H); HPLC: colonna Inertisil ODS-3 C18 (5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (85:15 v/v), pH = tal quale, T = ambiente, flusso = 1 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 6,56 min; A.E. conforme per $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_4$.

Esempio 44

Preparazione di Dimetil 4-[2-(2,3-dimetil-1-indolil)etossi]benzilmalonato (ST2206)

Preparazione dell'intermedio 2,3-dimetil-1(2-benzilossietil)indolo

A 2,3 dimetil-1-indolo (2,00 g, 13,8 mmoli) in DMSO anidro (80 mL), venne aggiunto KOH triturato (1,55 g, 27,6 mmoli) e benzil 2-bromoetiletere (5,80 g, 27,6 mmoli). La miscela di reazione venne lasciata a temperatura ambiente per 20 ore. Al termine di questo tempo alla miscela venne aggiunta H_2O (200 mL) e il prodotto venne estratto con acetato di etile (3x100 mL). Gli estratti organici vennero seccati su Na_2SO_4 anidro ed il solvente evaporato sotto vuoto per dare 3,20 g di prodotto oleoso (resa 83 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)

δ 7,55 (d, 1H), 7,30-7,10 (m, 8H), 4,42 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Preparazione dell'intermedio 2,3-dimetil-1-(2-idrossietil)indolo

Il prodotto venne preparato da 2,3-dimetil-1-(2-
5 benzilossietil)indolo (3,20 g, 11,5 mmoli) sciolto in etanolo assoluto (100 mL), con Pd/C al 10% (800 mg), a 50 psi di H₂, a temperatura ambiente per 4 giorni. Dopo filtrazione della miscela di reazione su celite il solvente organico venne evaporato sotto vuoto e il residuo purificato per cromatografia su gel di silice usando come eluente
10 esano:AcOEt 6:4 per dare 900 mg di prodotto (resa 44%); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60 (brd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Preparazione di Dimetil 4-[2-(2,3-dimetil-1-indolil)etossi]benzilmalonato (ST2206)

15 Il prodotto venne preparato secondo quanto descritto nell'esempio 14 (*metodo C*) a partire da 4-idrossibenzilmalonato dimetilico (1,13 g, 4,76 mmoli), preparato come descritto nell'esempio 13, 2,3-dimetil-1-(2-idrossietil)indolo (900 mg, 4,76 mmoli), DIAD (1,25 g, 6,2 mmoli) e trifenilfosfina (1,62 g, 6,2 mmoli),
20 in 90 mL di THF anidro, ad eccezione del tempo di reazione che fu di 1 giorno invece che 5 giorni e dell'eluente utilizzato nella purificazione, esano:acetato di etile 7:3 anziché 8:2. Il prodotto venne ulteriormente purificato mediante due cromatografie su gel di silice usando nella prima come eluente esano:acetato di etile 9:1 e



nella seconda CH_2Cl_2 per dare 506 mg di prodotto (resa 26 %); TLC gel di silice, eluente AcOEt:Esano 3:7, $R_f = 0,50$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,50 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (t, 1H), 3,10
5 (d, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); HPLC: colonna Inertisil-ODS-3 (5 μm)-(250 x 4,6 mm), fase mobile $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (80:20 v/v), pH = tal quale, T = ambiente, flusso = 0,9 mL/min, rivelatore UV 205 nm, tempo di ritenzione = 9,96 min; A.E. conforme per $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$.

I composti secondo la presente invenzione sono utili come
10 medicinali, in particolare per la preparazione di medicinali ad attività ipoglicemizzante e ipolipidemizzante. Applicazioni preferite sono la profilassi e il trattamento del diabete, in particolare di tipo 2 e delle sue complicanze, Sindrome X, le varie forme di insulino-resistenza, iperlipidemie.

15 In modo del tutto vantaggioso, i composti secondo la presente invenzione sono dotati di buona attività farmacologica, ma presentano ridotta tossicità epatica.

Sono stati condotti esperimenti in *vivo* su modelli di topi diabetici, e in *vitro* su linee di adipociti 3T3-L1 (riportate in
20 letteratura in saggi predittivi per la potenziale attività antidiabetica - si veda ad esempio Sarges et al., J Med Chem 39: 4783 - 4803, 1996, Luo et al., Diabetic Med 15: 367 - 374, 1998 e Bierer et al., J Med Chem 41: 894 - 901, 1998).

Attività farmacologica

Determinazione del consumo di glucosio in cellule 3T3 - L1

Il consumo di glucosio è stato valutato in cellule 3T3 - L1 differenziate.

I fibroblasti di topo (3T3 - L1), sono stati seminati alla densità
5 di $5 \times 10^3/\text{cm}^2$ e coltivati in piastre da 12 pozzetti in 1 ml DMEM
contenente 25 mM glucosio e aggiunto di 10% CS, 4 mM
glutammina, 1 mM di piruvato, 50 U/ml penicellina, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$
streptomicina, in atmosfera umidificata con 5% CO_2 , a 37°C .

A 2-3 giorni dalla confluenza, il differenziamento è stato
10 indotto con l'aggiunta di ml 1,5 di DMEM contenente 0,5 mM 3 -
isobutil - 1 - metilxantina (IBMX), 1 μM desametazone e 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ di
insulina porcina in 25 mM glucosio e 10% FBS.

Dopo 2 giorni, le cellule sono state esposte allo stesso terreno
esente da IBMX e desametazone per altri 2 giorni.

15 Poi le cellule sono state mantenute in DMEM contenente 25
mM glucosio e 10% FBS per i giorni seguenti, con cambi di medium
a intervallo di 2-3 giorni (*Clancy BM e Czech MP, J. Biol. Chem.*, 265:
12434 - 12443, 1990; *Frost SC e Lane M.D, J. Biol. Chem.* 260: 2645 -
2652, 1985).

20 Le cellule sono state utilizzate 10-12 giorni dopo l'induzione del
differenziamento, monitorato attraverso la valutazione dell'accumulo
dei trigliceridi.

Per la valutazione del consumo di glucosio, le cellule sono state
incubate per 22 ore in DMEM contenente 25 mM glucosio, 0,25 nM

insulina (concentrazione sub - massimale) e i composti (1, 5, 10, 25 μ M) sciolti in DMSO (conc. finale 0,1%).

E' stato utilizzato come controllo positivo il Rosiglitazone.

L'analisi del glucosio nel medium è stata effettuata
5 all'autoanalizzatore Cobas Mira S (Roche), utilizzando il kit Glucosio HK 125 (ABX Diagnostics). Il consumo di glucosio stimolato dai prodotti è stato valutato come % di incremento rispetto al controllo.

In tabella 1 è riportata a titolo di esempio per il composto 22 la
concentrazione minore fra quelle saggate che ha incrementato del
10 40% il consumo di glucosio rispetto al controllo (rosiglitazone).

Dai risultati si può dedurre che i composti in esame sono in grado di incrementare il consumo di glucosio nelle cellule 3T3 - L1 in modo simile al composto di riferimento (Rosiglitazone).

Tabella 1

Composto	μ M*
Rosiglitazone	5
Esempio 22	1

15 Attività antidiabetica e ipolipemizzante nel topo db/db

Mutazioni negli animali da laboratorio hanno permesso di sviluppare dei modelli che presentano il diabete non-insulino dipendente associato all'obesità, all'iperlipidemia e all'insulino-resistenza e che permettono di testare l'efficacia di nuovi composti
20 antidiabetici (*Reed and Scribner, Diabetes, obesity and metabolism* 1: 75 - 86, 1999).

Un modello di topo geneticamente diabetico molto utilizzato dalle compagnie farmaceutiche è il topo C57BL/KsJ db/db.

La base genetica di questo modello è un difetto nel gene del recettore della leptina, che determina leptino-resistenza e comporta
5 iperfagia, obesità, iperinsulinemia e insulino-resistenza, con successivi sintomi di insufficiente secrezione insulare ed iperglicemia (*Kodama et al., Diabetologia 37: 739 - 744, 1994; Chen et al., Cell 84: 491 - 495, 1996*).

Poiché l'iperglicemia è accompagnata da obesità e insulino-
10 resistenza, il topo db/db ha caratteristiche che lo avvicinano al diabete di tipo 2 dell'uomo ed è utile per il saggio di composti insulino-sensibilizzanti.

Una classe di questi composti è costituita dai tiazolidindioni (*Day, Diabet. Med. 16: 179-192, 1999; Mudaliar and Herry, Annu. Rev. Med. 52: 239 - 257, 2001, Drexler et al., Geriatrics 56: 20 - 33, 2001*).

Dei tre tiazolidindioni lanciati sul mercato, il troglitazone è stato ritirato per la grave tossicità epatica mentre gli altri due composti, il rosiglitazone e il pioglitazone, efficaci nel ridurre
20 l'iperglicemia diabetica hanno come effetti collaterali noti l'aumento di peso, l'edema, l'epatotossicità, l'aumento di LDL-Colesterolo, l'anemia, (*Schoonjans and Auwerx, The Lancet 355: 1008 - 1010, 2000; Peters, Am. J. Manag. Care 7: 587-595, 2001; Gale, The Lancet 357: 1870 - 1875, 2001*).



I topi C57BL/KsJ db/db degli esperimenti sono stati forniti dalla Jackson Lab (via Ch. River). Dopo 10 gg di acclimatazione in condizioni standard ($22 \pm 2^\circ\text{C}$; $55 \pm 15\%$ di umidità; 15 - 20 / ora ricambi di aria; 12 ore di ciclo luce - oscurità con 7,00 - 19,00 luce) con dieta standard 4 RF21 (Mucedola), è stato prelevato il sangue in condizioni di post-assorbimento (digiuno ore 8,30 - 16,30) dalla vena caudale con l'aiuto di un catetere Jelco 22G (Johnson and Johnson). Nel plasma sono stati controllati i livelli di glucosio, insulina, trigliceridi, colesterolo, acidi grassi liberi e urea per un'omogenea distribuzione dei topi nei gruppi di trattamento.

All'inizio del trattamento è stato controllato il peso corpo degli animali e predisposto il monitoraggio del consumo di acqua e mangime.

I topi sono stati trattati due volte al giorno (ore 8,30 e 18,30), per via orale, per 14 giorni.

I composti sono stati somministrati alla dose equivalente a 25 mg/Kg del composto dell'esempio 22, in 10 ml/Kg di veicolo (CMC 1% contenente Tween 80 0,5% in H_2O deionizzata). Il Rosiglitazone è stato somministrato alla dose di 5 mg/kg (*Lohray et al. J. Med Chem* 41, 1619 - 1630, 1998).

Gli animali sono stati sacrificati (per decapitazione) in condizioni di post - assorbimento (digiuno ore 9,30 - 16,30), a 7 ore dall'ultimo trattamento. Nel siero sono stati determinati i livelli di

alcuni importanti parametri del metabolismo dei lipidi e dei carboidrati.

I composti dell'invenzione mostrano una buona capacità di ridurre i livelli dei trigliceridi del siero in modo simile al Rosiglitazone, sostanza di riferimento. In Tabella 2 è riportata a
5 titolo di esempio l'attività ipolipemizzante del composto 22 e del Rosiglitazone.

I composti inoltre sono in grado, come il Rosiglitazone, di abbassare anche i livelli della glicemia (Tabella 3) e ciò avviene con
10 una variazione minore di peso e di transaminasi (GPT), indice di minor danno epatico (Tabella 4). A titolo di esempio, per il composto 22 in tabella 3 è riportata l'attività ipoglicemizzante, e in tabella 4 sono riportati i valori di variazione di peso e di transaminasi, sempre in confronto con il Rosiglitazone.

15 Inoltre i composti dell'invenzione, diversamente dal Rosiglitazone, incrementano i livelli di HDL - Colesterolo. A titolo di esempio, in tabella 4 è riportata la variazione di HDL - Colesterolo per il composto 22 e per il riferimento Rosiglitazone. Un incremento dei valori di HDL - Colesterolo costituisce un indice di agonismo
20 PPAR α e di minor rischio di aterosclerosi. L'agonismo PPAR α infatti incrementa l'ossidazione degli acidi grassi nei tessuti, riducendo l'accumulo dei trigliceridi intracellulari, che favoriscono l'insulino - resistenza (*Virkamäki et al., Diabetes 50, 2337 - 2343, 2001; Mensink et al., Diabetes 50, 2545 - 2554, 2001; Kelley and Goodpaster,*

Diabetes Care 24, 933 - 941, 2001). Ad esempio è noto come i fibrati che sono PPAR α agonisti, oltre che abbassare l'iperlipidemia possano migliorare la sensibilità all'insulina (*Matsui et al.*, *Diabetes* 46, 348 - 353, 1997), l'aterosclerosi e il danno cardiovascolare (*Fruchart et al.*, *Current Atherosclerosis Reports* 3, 83 - 92, 2001), una grave complicazione e causa di morte nel decorso della malattia diabetica.

E' evidente l'utilità di questi composti per correggere l'iperlipidemia, il diabete e le complicanze cardiovascolari che accompagnano queste affezioni patologiche.

Tabella 2

Attività ipolipemizzante nel topo db/db

Composto	Dose (mg/Kg)	Riduzione dei Livelli di Trigliceridi %
Rosiglitazone	5	- 41 ▲
Esempio 22	25	- 47 ▲

Test 't' di student: ▲ indica $P < 0,001$ vs. Controllo.**Tabella 3**

Attività ipoglicemizzante nel topo db/db

Composto	Dose (mg/Kg)	Riduzione dei livelli di Glucosio %
Rosiglitazone	5	- 36 Δ
Esempio 22	25	- 32 Δ

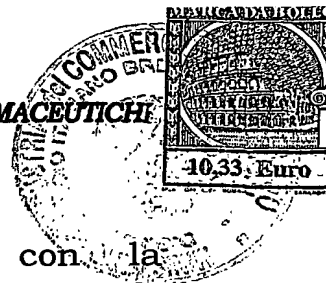
Test 't' di student: Δ indica $P < 0,01$ vs. Controllo**Tabella 4**

Guadagno di peso e variazione dei livelli di GPT e di HDL -
Colesterolo nel siero nel topo db/db

Composto	Dose (mg/Kg)	Guadagno di peso %	Variazione dei livelli di GPT %	Variazione dei livelli di HDL- Colesterolo %
Rosiglitazone	5	+ 22 ▲	+ 117 ▲	- 7
Esempio 22	25	+ 16 ▲	+ 38 ▲	+ 37 ▲

Test 't' di student: ▲ indica $P < 0,001$ vs. Controllo.

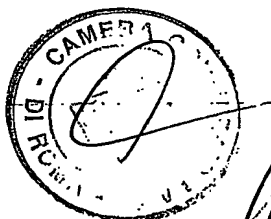
Sono oggetto della presente invenzione composizioni
5 farmaceutiche comprendenti come principio attivo almeno un
composto di formula (I), da solo o in associazione con uno o più
composti di formula (I), oppure, detto composto o detti composti di
formula (I) in associazione con altri principi attivi utili nel
trattamento delle patologie indicate nella presente invenzione, ad
10 esempio altri prodotti con attività ipoglicemizzante e
ipolipidemizzante; anche in forme di dosaggio separate o in forme
adatte a terapie combinate. Il principio attivo secondo la presente
invenzione sarà in miscela con opportuni veicoli e/o eccipienti di
comune uso in tecnica farmaceutica, come ad esempio descritto in
15 "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", ultima edizione.
Le composizioni secondo la presente invenzione conterranno una
quantità terapeuticamente efficace del principio attivo. I dosaggi
saranno determinati dall'esperto del settore, ad esempio il clinico o il
medico curante a seconda del tipo di patologia da trattare e le



condizioni del paziente, oppure in concomitanza con la somministrazione di altri principi attivi. A titolo di esempio si possono indicare dosaggi compresi fra 0,1 e 200 mg/die.

Esempi di composizioni farmaceutiche sono quelle che
5 permettono la somministrazione per via orale o parenterale, per via
endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, transdermica.
Composizioni farmaceutiche adatte allo scopo sono compresse,
capsule, rigide o molli, polveri, soluzioni, sospensioni, sciroppi,
forme solide per preparazioni liquide estemporanee. Composizioni
10 per somministrazione parenterale sono ad esempio tutte le forme
iniettabili per intramuscolo, endovena, sottocute, sotto forma di
soluzioni, sospensioni, emulsioni. Vanno anche menzionate le
formulazioni liposomiali. Sono anche comprese le forme a cessione
controllata del principio attivo, sia come somministrazione orale,
15 compresse rivestite con opportuni strati, polveri microincapsulate,
complessi con ciclodestrine, forme deposito, ad esempio sottocute,
come iniezioni deposito o impianti.

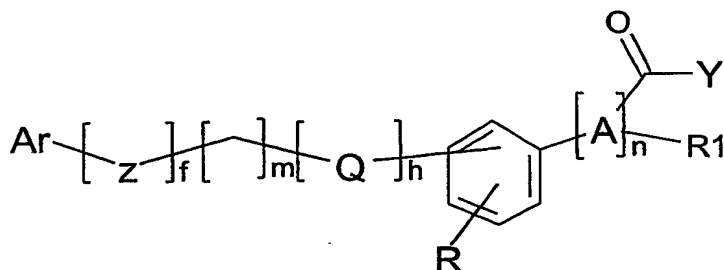
Pomezia, lì 15 gennaio 2002



SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula (I):



I

dove:

A è CH; alcanililidene da 2 a 4 atomi di carbonio, in particolare CH₂-CH; alchenililidene da 2 a 4 atomi di carbonio, in particolare CH=C;

Ar è C₆-C₁₀ arile o eteroarile, mono o biciclico, contenente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, C₁-C₄ alchile e alcossi, detti alchile e alcossi eventualmente sostituiti con almeno un alogeno; arilalchile o eteroarilalchile mono o biciclico, contenente uno o più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno e zolfo, dove il residuo alchile comprende da 1 a 3 atomi di carbonio, detto arilalchile o eteroarilalchile eventualmente sostituito con alogeni, NO₂, OH, C₁-C₄ alchile e alcossi, detti alchile e alcossi eventualmente sostituiti con almeno un alogeno;

f è il numero 0 o 1;

h è il numero 0 o 1;

m è un numero intero compreso tra 0 e 3;

n è il numero 0 o 1 e nel caso in cui n è 0, R1 è assente, e COY è direttamente legato al benzene);

5 Q e Z, che possono essere uguali o diversi, sono scelti tra:
NH, O, S, NHC(O)O, NHC(O)NH, NHC(O)S, OC(O)NH,
S(CO)NH, C(O)NH, NHC(O);

R è scelto tra R2, OR2;

10 R1 è scelto tra H, COW, SO₃⁻, OR3, =O, CN, NH₂,
NHCO(C6-C10)Ar, dove Ar è eventualmente sostituito con
alogeni, NO₂, OH, C1-C4 alchile e alcossi, detti alchile e
alcossi eventualmente sostituiti con almeno un alogeno;

R2 è scelto tra H, C1-C4 alchile lineare o ramificato,
eventualmente sostituito con almeno un alogeno;

15 R3 è scelto tra H, C1-C4 alchile lineare o ramificato,
eventualmente sostituito con almeno un alogeno, (C₆-
C₁₀)ArCH₂, dove Ar è eventualmente sostituito con alogeni,
NO₂, OH, C1-C4 alchile e alcossi, detti alchile e alcossi
eventualmente sostituiti con almeno un alogeno;

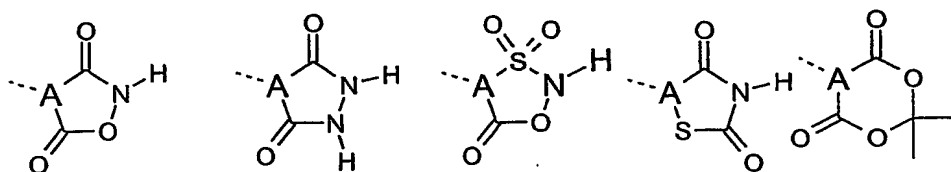
20 W è scelto tra OH, OR4, NH₂;

R4 è C1-C4 alchile lineare o ramificato;

Y è scelto tra OH, OR5, NH₂;

R5 è C1-C4 alchile lineare o ramificato

oppure A, COY e R1 formano insieme un ciclo del tipo:



i loro sali farmacologicamente accettabili, le miscele
racemiche, i singoli enantiomeri, stereoisomeri o isomeri
geometrici e tautomeri.

2. Composti secondo la rivendicazione 1, nei quali Ar è un eteroarile, preferibilmente contenente azoto come eteroatomo, preferibilmente f è 0, m e 1 o 2, Q è ossigeno, R è idrogeno.
3. Composti secondo la rivendicazione 1, nei quali Ar è un arile, eventualmente sostituito con uno o più atomi di alogeno, alchile, alcossi o aloalchile inferiore, nitro, mono- o di-alchilammina, preferibilmente f è 0, m è 0, 1 o 2, Q è ossigeno o HNC(O)O, R è idrogeno.
4. Composti secondo una delle rivendicazione 1-3, dove R₁ è COW.
5. Composto secondo la rivendicazione 1, scelto nel gruppo che consiste di:



- i. Dietil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilidenemalonato;
- ii. Dietil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonato;
- iii. Dimetil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilidenemalonato;
- iv. Dimetil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonato;
- 5 v. Acido 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonico;
- vi. Metil (2S)-ammino-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato;
- vii. Metil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzoato;
- viii. Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]propanoato;
- ix. Metil 2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato;
- 10 x. Metil 2-sulfo-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato sale sodico;
- xi. Metil (S)-2-benzoilammino-2-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]acetato;
- xii. Metil 2-idrossi-3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]propanoato;
- 15 xiii. Dimetil 4-[2-(1-indolil)etossi]benzilmalonato;
- xiv. Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]-2-cianopropenoato;
- xv. Metil 3-[4-[2-(1-indolil)etossi]fenil]-2-cianopropanoato;
- xvi. Dimetil 4-[2-(3-indolil)etossi]benzilidenemalonato;
- 20 xvii. Dimetil 4-[2-(1-naftil)etossi]benzilmalonato;
- xviii. Dimetil 4-[2-(2-piridil)etossi]benzilmalonato;
- xix. Dimetil 4-[2-(4-clorofenil)etossi]benzilmalonato;
- xx. 5-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenilmetilene]tiazolidin-2,4-dione;

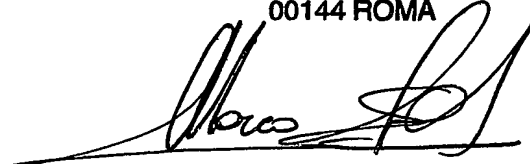
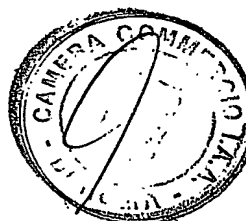
- xxi. 5-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenilmetil]tiazolidin-2,4-dione;
- xxii. Dimetil 3-[2-(4-clorofenil)etossi]benzilmalonato;
- xxiii. Dimetil 3-[2-(fenil)etossi]benzilmalonato;
- xxiv. Dimetil 3-[N-(4-trifluorometilbenzil)carbamoil]-4-
5 metossibenzilmalonato;
- xxv. Dimetil 4-metossi-3-[2-(4-
clorofenil)etossi]benzilmalonato;
- xxvi. Dimetil 3-(2-feniletossi)-4-metossi benzilmalonato;
- xxvii. Dimetil 4-[2-(4-metossifenil)etossi]benzilmalonato);
- xxviii. Dimetil 4-[3-(4-metossifenil)propilossi]benzilmalonato;
- xxix. Dimetil 4-[2-(2-naftil)etossi]benzilmalonato;
- xxx. (2S)-2-benzoilammino-3-[4-[(4-
metossibenzil)carbamoil]ossifenil] propanoato di etile;
- xxxi. Dimetil 4-[[4-
15 metossibenzil)carbamoil]ossi]benzilmalonato;
- xxxii. Dimetil 4-[[4-(4-trifluorotolil)carbamoil]ossi]benzilmalonato;
- xxxiii. Dimetil 4-[[2,4-
diclorofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato;
- xxxiv. Dimetil 4-[[4-clorofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato;
- 20 xxxv. Dimetil 4-[2-(piridinio)etossi]benzilmalonato
metansolfonato;
- xxxvi. Dimetil 4-[[4-nitrofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato;

- xxxvii. Dimetil 3-[[[(4-metossibenzil)carbamoil]ossi]benzilmalonato;
- xxxviii. Dimetil 3-[[[(4-butilfenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato;
- xxxix. Dimetil 4-[[[(4-butilfenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato;
- 5 xl. Dimetil 3-[[[(4-clorofenil)carbamoil]ossi]benzilmalonato;
- xli. (Z)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propenoato di etile;
- xlii. (E)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propenoato di etile;
- 10 xliii. (R,S)-2-etossi-3-[4-[2-(fenil)etossi]fenil]propanoato di etile;
- xliv. (R,S)-2-etossi-3-[4-[2-(4-clorofenil)etossi]fenil]propanoato di metile;
- xl. Dimetil 4-[2-(2,3-dimetil-1-indolil)etossi]benzilmalonato.
6. Composti secondo le rivendicazioni 1-5 come medicinali.
- 15 7. Composizioni farmaceutiche comprendenti almeno un composto delle rivendicazioni 1-5 in miscela con veicoli e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.
8. Uso dei composti delle rivendicazioni 1-5 per la preparazione di un medicamento ad attività ipoglicemizzante e ipolipidemizzante.
- 20 9. Uso dei composti delle rivendicazioni 1-5 per la preparazione di un medicamento per la profilassi e trattamento del diabete, in particolare di tipo 2 e delle sue

complicanze, Sindrome X, le varie forme di insulino-
resistenza, iperlipidemie.

Pomezia, lì 15 gennaio 2002

SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned below the company address.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.